

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre de Docteur-Ingénieur

par

Pierre DURUAL

Ingénieur-Chimiste E.S.C.I.L.

Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE

SYNTHÈSE ET RÉACTIONS DES ÉPOXYDES
DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 11 Décembre 1964 devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE Président

J. CHOPIN

J. DREUX

A. ARSAC

} Membres du Jury

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre de Docteur-Ingénieur

par

Pierre DURUAL

Ingénieur-Chimiste E.S.C.I.L.

Licencié ès-Sciences

PREMIÈRE THÈSE

SYNTHÈSE ET RÉACTIONS DES ÉPOXYDES
DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 11 Décembre 1964 devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE	Président
J. CHOPIN	} Membres du Jury
J. DREUX	
A. ARSAC	

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

le titre de Docteur en Sciences

par

Pierre DUBUAT

Ingénieur-Chimiste E.S.C.I.L.

Licencié en Sciences

Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHÈSE ET RÉACTIONS DES ÉPOXYDES

DE BENZYLALKYL-CHLORURES

DEUXIÈME THÈSE

Proposition d'un nouveau type de

présentée le 11 Décembre 1904 devant la Commission d'admission

M. J. COLOMBE

J. CHOPIN

UNIVERSITE DE LYON

=====

FACULTE DES SCIENCES

=====

Doyens honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

Professeurs honoraires

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD, DOUIN, Henri EYRAUD, DEJARDIN, VIRET.

Doyen

M. BRACONNIER.

Assesseurs

MM. MESNARD, BOIDIN.

Professeurs

MM. LONGCHAMBON
PRETTE
COURTY
KUHNER
MALECOT
PARIS
AUMERAS
COLONGE
JANIN
FLANDRIN
BERNARD
DUFAY Jean
NIGON
GAUTHIER Henri
WAUTIER
CHOPIN
CUEILLERON
BRACONNIER
EYRAUD Charles
SARAZIN
BOIDIN
PERES
MESNARD
GRANDMONTAGNE

Minéralogie
Chimie industrielle
Chimie-Physique
Botanique
Mécanique rationnelle et appliquée
Chimie minérale
Chimie
Chimie organique
Physique générale
Géologie appliquée
Physique industrielle
Astronomie
Zoologie expérimentale
Géologie générale
Zoologie
Chimie biologique
Chimie
Calcul différentiel et intégral
Chimie-Physique appliquée
Physique nucléaire
Microbiologie et Mycologie
Physiologie
Electronique
Physique



Professeurs (suite)

MM. BOUTILLIER	Minéralogie
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire théorique
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS DE CECCATTY	Zoologie
MERLIN	Chimie analytique
DUFAY Maurice	Physique de l'Atmosphère
LUBET	Physiologie
PHILBERT	Physique nucléaire
COHEN-ADAD	Chimie
DAVID Louis	Géologie générale
CHANEL	Psychophysiologie
MAURY	Méthodes mathématiques de la Physique
DEPRAZ	Physique nucléaire
GAUTHIER Jean	Chimie
GAUME	Physique expérimentale

Professeurs sans chaire

MM. FERON	Mathématiques
LAFORGUE	Physique
LEGAY	Zoologie expérimentale S.P.C.N.
UZAN	Physique S.P.C.N.
CHENEVOY	Géologie appliquée
GINET	Zoologie
ASCH	Physique
MICHEL Pierre	Minéralogie
DUCET	Biologie végétale
Mle MAITROT	Physique
MM. GEVIN	Géologie générale
PONASSE	Mathématiques
d'INCAN	Physique
LEFEBVRE	Mathématiques
PERNET	Mathématiques
CHERY	Physique
BERGEON	Physique C.S.U.
Mle GAUTHERON	Chimie biologique

Maîtres de Conférences

Mme ERICSON	Physique générale
MM. MARTEL	Mécanique
MATHIEU	Mécanique des Fluides
ERBEIA	Physique
DESCOTES	Chimie organique
PICARD Philippe	Mathématiques
LEMOIGNE	Botanique

Maîtres de Conférences (suite)

MM. DEMARCQ	Géologie générale
MICHEL Georges	Biochimie
LEBRETON	Biologie végétale
DAVID Jean	Biologie animale
TOUSSET	Chimie propédeutique
FEUVRAIS	Physique Electricité
PICARD Claude	Mathématiques
SCHMITT	Physique M.P.C.
LAURENT	Chimie organique
ROT	Mathématiques
BETHOUX	Mathématiques
Mle CALAIS	Mathématiques

Maître de Conférences adjoint

M. PIERRON	Chimie
------------	--------

Conseiller Administratif

M. BURNET

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

A MONSIEUR J. CHOPIN

PROFESSEUR A LA FACULTE DES SCIENCES DE LYON

Témoignage de profonde et respectueuse gratitude.

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

A MA MERE. A MICHELLE.

AVANT-PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1961 à 1964 au Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de LYON.

Avant de l'exposer, nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance à notre Maître, Monsieur le Professeur J. CHOPIN, pour la bienveillante attention avec laquelle il a guidé nos recherches et pour l'enthousiasme qu'il a su nous communiquer.

Nous adressons nos vifs remerciements à Monsieur le Professeur J. COLONGE, Directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de LYON, qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre Jury.

Nous tenons à remercier Messieurs les Professeurs J. DREUX et A. ARSAC d'avoir accepté de faire partie de notre Jury.

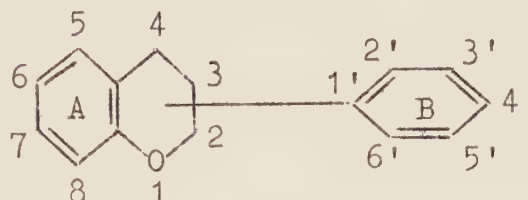
Nous ne saurions oublier d'exprimer notre gratitude à la FRANCAISE DES MATIERES COLORANTES, et en particulier à Monsieur A. LIENHART, Directeur de l'Usine de ST-CLAIR DU RHONE ainsi qu'à Monsieur A. ARSAC, Chef du Service de Recherches, pour l'aide matérielle qui a permis la réalisation de ce travail.

Il nous est particulièrement agréable de remercier Mesdemoiselles CHADENSON et BOUILLANT pour leur dévouée collaboration, ainsi que tous nos camarades de laboratoire, qui ont su, en maintes occasions, nous prouver leur amitié.

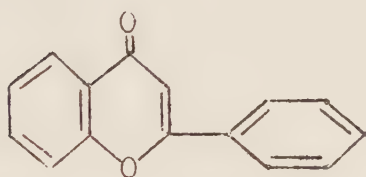
Enfin, nos remerciements vont au Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S., et plus particulièrement à Monsieur SEMET pour sa collaboration aussi amicale que dévouée.

INTRODUCTION

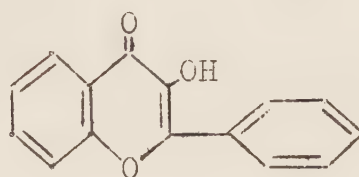
Jusqu'à ce jour, la plupart des pigments naturels extraits du règne végétal appartiennent à la famille du phényl-2 ou 3 chromanne :



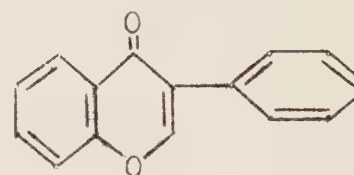
Suivant le niveau d'oxydation et le mode de substitution de la chaîne oxygénée reliant les deux noyaux benzéniques A et B, on distingue une série de corps étroitement liés entre eux :



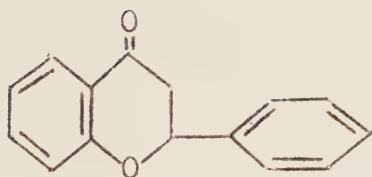
Flavone



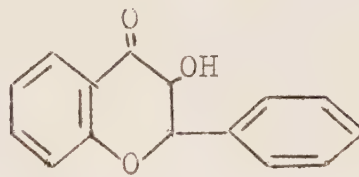
Flavonol



Isoflavone

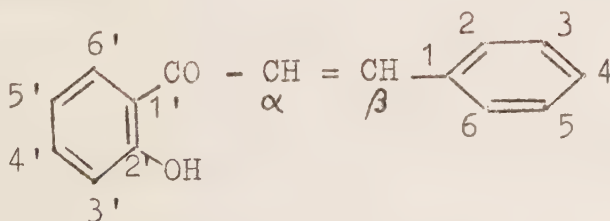


Flavanone



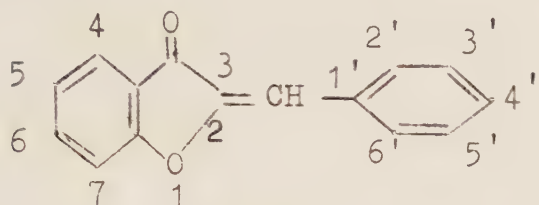
Flavanonol

auxquels on rattache les hydroxy-2' chalcones, forme ouverte des flavanones :

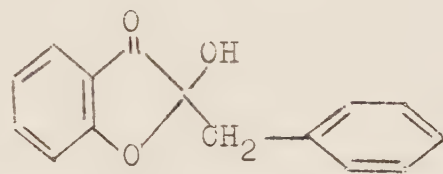


Hydroxy-2' chalcone

Ces dernières années, certains dérivés du type benzofurannique comme les benzal-2 coumaranones-3 ou auronones et les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 ont été également découverts dans les plantes :



Aurone



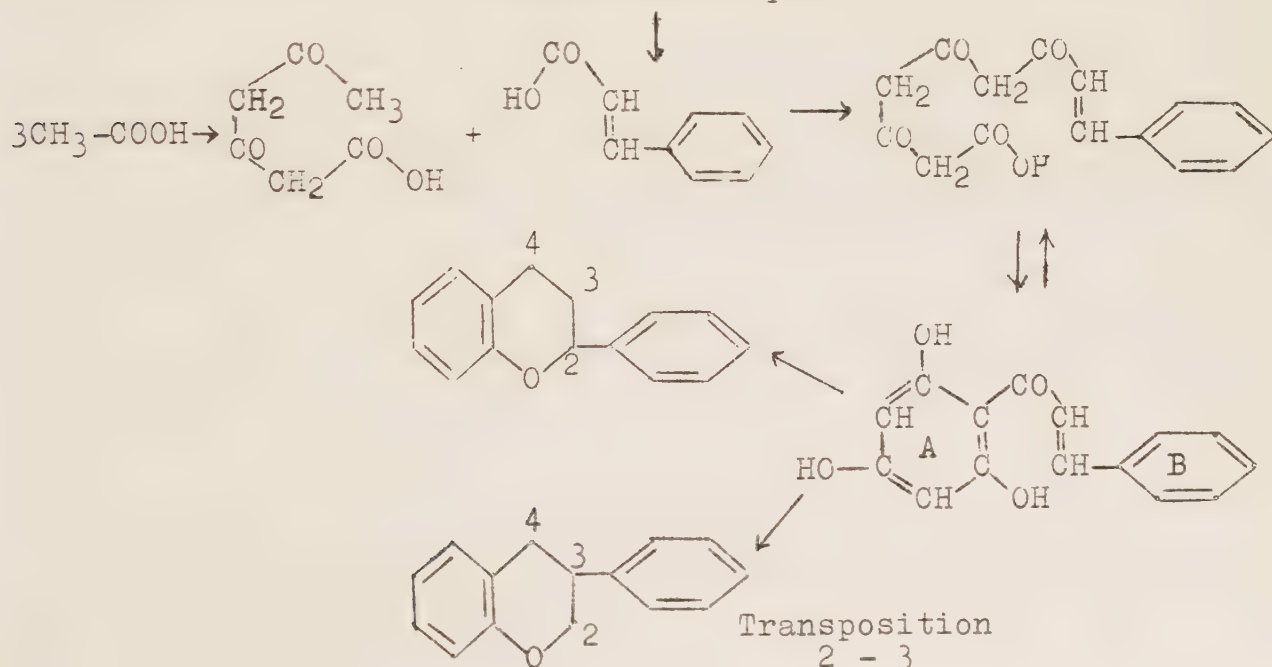
Hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3

La biogénèse des composés flavoniques (groupe du phényl-2 chromanne) et des isoflavones (phényl-3 chromanne) est maintenant partiellement connue.

C'est ainsi que, dans le cas de la quercétine (penta-hydroxy-3,3',4',5,7 flavone) (I), (2), on a pu montrer, par l'utilisation de précurseurs marqués au $I^{14}C$, que le noyau A provient de la condensation tête à queue de trois unités acétiques tandis que le noyau B et les atomes de carbone 2,3 et 4 ont pour origine une unité phényl-propane dérivant de l'acide shikimique (par exemple un acide cinnamique).

La cyclisation de l'intermédiaire ainsi obtenu conduirait d'abord aux hydroxy-2' chalcones puis aux composés flavoniques proprement dits.

Acide shikimique



La biogénèse des isoflavones ferait intervenir le même intermédiaire mais impliquerait une transposition 2-3 par migration du groupement phényle B. C'est ce qu'ont pu montrer GRISEBACH (3) dans le cas de la formononétine (hydroxy-7 méthoxy-4' isoflavone) puis GRISEBACH et BRANDNER (4) ainsi que GEISSMAN et MORTIMER (5) dans celui de la biochanine A (dihydroxy-5,7 méthoxy-4' isoflavone).

Pour expliquer ces résultats, GRISEBACH (3), s'appuyant sur les travaux chimiques de HOUSE (6), (7), (8), (9) et la découverte de l'époxydation d'une double liaison in vivo (10) émet l'hypothèse que la transposition 2-3 se produirait au niveau d'un époxyde de chalcone.

Cependant, la formation intermédiaire d'un époxyde de chalcone, non isolable, était déjà postulée dans le cours de réactions conduisant aux flavanonols et flavonols ainsi qu'aux aurones et hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 : réaction d'ALGAR FLYNN- OYAMADA (réaction AFO), (II), (I2), réaction de RASODA (I3) et réaction de GOWAN, HAYDEN et WHEELER (I4), consistant respectivement en l'oxydation des hydroxy-2' chalcones par l'eau oxygénée alcaline, l'hydrolyse alcaline des dibromures de chalcones et la condensation des aryl-aldéhydes sur les ortho-hydroxy ω -bromo acétophénonnes.

La préparation d'époxydes de chalcones bloqués sur l'hydroxyle en 2' par un groupement facilement éliminable et l'examen de leurs réactions paraissaient donc d'un intérêt certain.

Une nouvelle et élégante méthode de benzylation des hydroxy-2 acétophénonnes ayant été découverte au laboratoire par CHOPIN et ROUX (I5), nous l'avons appliquée avec succès à une série d'hydroxy-2' chalcones, ce qui nous a permis la préparation des époxydes correspondants, soit par action de l'eau oxygénée alcaline sur ces chalcones, soit par hydrolyse alcaline de leurs dibromures.

Nous avons ensuite étudié les produits résultant de l'élimination du groupement protecteur et observé la formation de flavanonols ou d'isoflavones, selon le mode de substitution des noyaux benzéniques A et B.

Nous avons montré d'autre part qu'une isomérisation de ces époxydes en α -dicétones permet d'accéder par une voie nouvelle aux hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3, substances récemment découvertes dans la nature mais antérieurement isolées lors de la transposition alcaline de certains flavanonols; ce qui nous a conduits à étudier cette dernière question dans le cas des flavanonols que nous avons obtenus.

Notre travail sera donc divisé en cinq chapitres :

- I) Préparation de benzyloxy-2' chalcones.
- 2) Préparation d'époxydes de benzyloxy-2' chalcones.
- 3) Passage des époxydes aux flavanonols ou aux isoflavones.
- 4) Transposition alcaline des flavanonols.
- 5) Passage des époxydes aux hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3.

oooooooo

CHAPITRE I

PREPARATION DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

I - INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu ci-dessus, notre travail exigeait la préparation de quelques benzyloxy-2' chalcones.

Si d'assez nombreuses méthoxy-2' chalcones sont déjà connues, ainsi que la tosyloxy-2' chalcone préparée par WHEELER et collaborateurs (I6), jusqu'à ces derniers temps aucune benzyloxy-2' chalcone n'avait été signalée.

Ce sont BOGNAR et STEFANOVSKY (I7) qui, les premiers, ont décrit la synthèse de la benzyloxy-2' chalcone non substituée.

II - BENZYLATION DES HYDROXY-2' CHALCONES

Les auteurs hongrois partaient d'une solution d'hydroxy-2' chalcone dans la soude alcoolique sur laquelle ils faisaient agir le chlorure de benzyle. Le sel de sodium de la chalcone, mis en suspension dans une solution acétonique de chlorure de benzyle leur servit également à réaliser cette synthèse.

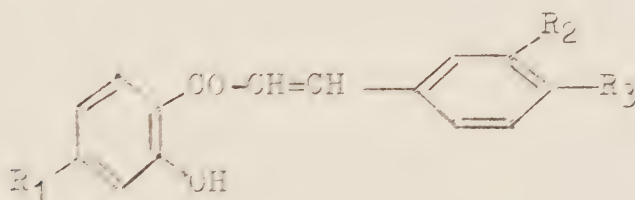
Mais ce mode de préparation est limité aux dérivés des hydroxy-acétophénonnes non susceptibles d'alcoylation sur les carbones nucléaires. Il est notamment inapplicable aux chalcones dérivées de la résacétophénone qui nous intéressaient plus particulièrement.

II-I. METHODE HABITUELLE

Cependant, au laboratoire, au cours d'une étude de la benzylation de certaines polyhydroxy-acétophénonnes par la méthode habituelle (solution acétonique en présence de carbonate de potassium) mais en présence d'iodure de sodium, CHOPIN et ROUX (I5) avaient montré que, si dans ces conditions la phloracétophénone subit une C-benzylation nucléaire, la résacétophénone, par contre, conduit uniquement au dérivé di O-benzylé mettant ainsi en évidence la possibilité de réaliser la benzylation de l'hydroxyle en ortho du groupement carbonyle.

C'est alors que, tout à fait indépendamment des auteurs hongrois, nous avons appliqué la même technique à l'hydroxy-2' chalcone (I) et à l'hydroxy-2' méthoxy-4' chalcone (VI) et obtenu les produits benzylés correspondants (I2).

Cette méthode est susceptible d'être généralisée et nous l'avons étendue avec succès aux dérivés substitués des séries simple ($R_1 = H$) et résorcylique ($R_1 = OCH_3$) (II à X) :



- I : $R_1 = R_2 = R_3 = H$
- II : $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_3$
- III : $R_1 = R_2 = H, R_3 = OCH_2C_6H_5$
- IV : $R_1 = H, R_2 = OCH_3, R_3 = OCH_2C_6H_5$
- V : $R_1 = H, R_2 = R_3 = OCH_3$
- VI : $R_1 = OCH_3, R_2 = R_3 = H$
- VII : $R_1 = R_3 = OCH_3, R_2 = H$
- VIII : $R_1 = OCH_3, R_2 = H, R_3 = OCH_2C_6H_5$
- IX : $R_1 = R_2 = R_3 = OCH_3$
- X : $R_1 = R_2 = OCH_3, R_3 = OCH_2C_6H_5$

Elle a été reprise depuis par SESHADRI et collaborateurs (19), (20) pour des chalcones dérivées de la benzyloxy-4 résacétophénone ainsi que pour l'hydroxy-2' méthoxy-4' chalcone (II).

II-2. EMPLOI DU DIMETHYLFORMAMIDE COMME MILIEU REACTIONNEL

Néanmoins, la benzylation des chalcones dans l'acétone, bien que fournissant de bons rendements, de l'ordre de 70 à 80 %, nécessite une dizaine d'heures de reflux et des manipulations annexes comme l'entraînement à la vapeur du chlorure de benzyle qui n'a pas réagi, d'où une notable perte de temps.

L'observation par NAKAZAWA et MIYATA (21) de la possibilité de benzyler plusieurs flavanones en employant le diméthylformamide comme solvant, nous a conduits à étendre le procédé aux hydroxy-2' chalcones.

Les avantages sont multiples : le temps de réaction est réduit à une heure, l'excès de chlorure de benzyle n'est pas nécessaire, le milieu réactionnel est simplement dilué et le produit recueilli directement purifié, d'où un gain de temps considérable. Enfin, les rendements sont pratiquement quantitatifs, de l'ordre de 90 %, si bien que nous n'avons plus utilisé que cette technique lors de nos benzylations.

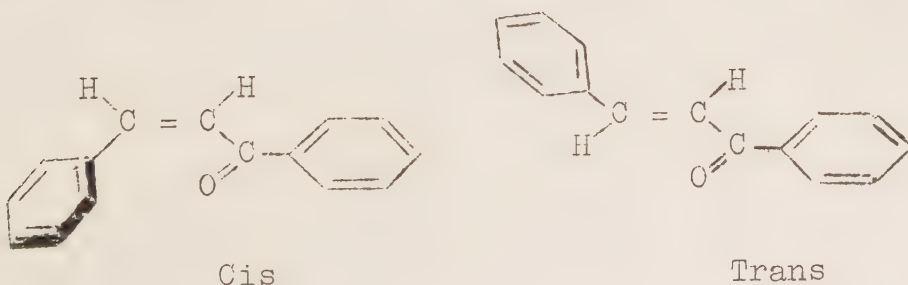
III - CHALCONES DERIVEES DE LA BENZYLOXY-4 RESACETOPHENONE

Nous avons été également amenés à préparer deux chalcones dérivées de la benzyloxy-4 résacétophénone : la dibenzyloxy-2',4' et la tétrabenzyloxy-2',3,4, 4' chalcones.

Elles ont été synthétisées selon la voie habituelle, par condensation directe, en milieu alcalin, du benzaldéhyde et de l'aldéhyde protocatéchique dibenzylé avec la résacétophénone di O-benzylée préparée selon CHOPIN et ROUX (15).

IV - ETUDE SPECTRALE

La question se posait de savoir quelle structure, cis ou trans, attribuer aux benzyloxy-2' chalcones ainsi obtenues.



Si la structure est cis, les groupements chromophores ne sont pas coplanaires et les possibilités de conjugaison sont restreintes. Par contre, dans la structure trans, les deux phényles sont dans un même plan et le dérivé est entièrement conjugué.

L'examen des spectres dans l'ultra-violet doit donc faire apparaître, comme l'ont montré KUHN, LUTZ et BAUER (22) dans le cas de la chalcone simple non substituée (benzalacétophénone), une forte bande d'absorption dans les grandes longueurs d'onde (conjugaison) et une plus faible dans la région 230-250 m μ (CO-C₆H₅) pour le dérivé trans, alors que l'inverse doit se produire pour le dérivé cis.

Or, toutes nos benzyloxy-2' chalcones présentent une forte absorption dans les grandes longueurs d'onde, la bande se déplaçant de 310 vers 360 m μ selon le nombre des substituants sur le noyau B, alors qu'on ne remarque qu'une faible absorption ou même un simple épaulement ou inflexion dans la région 230-250 m μ .

D'après ces spectres, on doit donc attribuer une structure trans à ces chalcones.

Les spectres de ces produits dans l'infra-rouge montrent une grande homogénéité dans chaque série, simple ou résorcylique. Ils font apparaître pour chaque chalcone une bande caractéristique de la structure trans, située entre 970 et 980 cm⁻¹ (23). D'autre part, les positions de fréquence d'absorption du groupement carbonyle sont toutes situées entre 1640 et 1650 cm⁻¹ pour la série simple et entre 1660 et 1670 cm⁻¹ pour la série résorcylique, exception faite pour la benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcone : 1630 cm⁻¹.

Les spectres infra-rouge sont donc en accord avec les absorptions dans l'ultra-violet et permettent eux aussi d'affirmer la structure trans des benzyloxy-2' chalcones.

V - CONCLUSION

Toutes les benzyloxy-2' chalcones ainsi obtenues présentent des caractéristiques physiques bien déterminées et leur structure est trans. Leur analyse chromatographique en couche mince ne révèle qu'une seule tache, sans aucune trace d'hydroxy-2' chalcone, ce que confirme dans tous les cas la réaction négative au chlorure ferrique.

Que ce soit donc pour les acétophénonnes ou pour les chalcones, nous voyons que la méthode de benzylation en présence d'iodure de sodium est d'une application tout à fait générale lorsqu'il s'agit de protéger un groupement hydroxyle en ortho d'un carbonyle, ce qui permet d'effectuer un certain nombre de réactions et synthèses non encore réalisables jusqu'à ce jour.

PARTIE EXPERIMENTALE

BENZYLOXY-2' CHALCONE

a) 5 g. d'hydroxy-2' chalcone (24) sont dissous dans 50 cm³ d'acétone anhydre, additionnés de 5 cm³ de chlorure de benzyle (excès : 90 %), de 5 g. de carbonate de potassium anhydre et d'un peu d'iodure de sodium.

Après 16 h. de reflux, le carbonate est filtré à chaud, le filtrat concentré à moitié et le chlorure de benzyle en excès entraîné à la vapeur. Le résidu huileux ainsi obtenu se solidifie après séjour de 24 h. en glacière.

b) 5 g. d'hydroxy-2' chalcone, sont dissous dans 30 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 2,6 cm³ de chlorure de benzyle (quantité théorique), 5 g. de carbonate de potassium anhydre et un peu d'iodure de sodium.

Après 1 h. de reflux, le mélange réactionnel est versé sur glace, le précipité obtenu filtré, lavé à l'eau et essoré.

Dans le premier procédé, on obtient par recristallisation dans l'alcool 4,6 g. (rendement 66 %) de produit tandis que dans le second cas, la purification fournit 6,4 g. (Rdt : 91,5 %).

Pour les deux techniques, le point de fusion est le même : 81-82°C. BOGNAR et STEFANOVSKY (17) donnent : 84,5-85,5°C.

La benzyloxy-2' chalcone se présente sous forme d'aiguilles jaune très pâle.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 308 m μ (log ϵ : 4,33)

Spectre IR ν CO (KBr) : 1640 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₂ H ₁₈ O ₂	Calculé %	C : 84,05	H : 5,77
		Trouvé %	C : 84,08	H : 5,78

Pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

En partant des autres hydroxy-2' chalcones substituées, signalées plus haut, et en employant la technique de benzylation dans le diméthylformamide, nous avons obtenu les produits suivants :

BENZYLOXY-2' METHOXY-4 CHALCONE

A partir de 5 g. d'hydroxy-2' méthoxy-4 chalcone (25), on obtient 6,1 g. de cristaux jaune clair F : 117° (alcool-benzène) soit un rendement de 90 %. (Litt. : 116-117°) (20).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 238 m μ (épaulement)
340 m μ (log ϵ : 4,24)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1640 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₃ H ₂₀ O ₃	Calculé %	C : 80,21	H : 5,85
		Trouvé %	C : 80,31	H : 5,93

Pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

DIBENZYLOXY-2',4 CHALCONE

En partant de 4 g. d'hydroxy-2' benzyloxy-4 chalcone (26), on aboutit à 4,55 g. d'aiguilles jaune pâle F : 100° (alcool-benzène), rendement : 89 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 240 m μ (épaulement)
340 m μ (log ϵ : 4,37)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₉ H ₂₄ O ₃	Calculé %	C : 82,83	H : 5,75
		Trouvé %	C : 82,75	H : 5,65

Pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

BENZYLOXY-2' DIMETHOXY-3,4 CHALCONE

A partir de 5 g. d'hydroxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone (27), on obtient 5,6 g. de fines aiguilles jaune clair F : 98° (alcool) soit un rendement de 85 %. Pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 252 m μ (épaulement)
353 m μ (log ξ : 4,30)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₄ H ₂₂ O ₄	Calculé %	C : 76,98	H : 5,92
		Trouvé %	C : 76,84	H : 5,82

DIBENZYLOXY-2',4 METHOXY-3 CHALCONE

En partant de 3,5 g. d'hydroxy-2' méthoxy-3 benzyloxy-4 chalcone (obtenue par condensation, selon le procédé habituel, de la vanilline benzylée sur l'ortho-hydroxy acétophénone, F : 115-116°, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 265 et 377 m μ), la benzylation fournit 3,7 g. de fines aiguilles jaune pâle, F : 107-108° (alcool-benzène), rendement : 84 %.

Pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 255 m μ (épaulement)
356 m μ (log ξ : 4,27)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₃₀ H ₂₆ O ₄	Calculé %	C : 79,98	H : 5,82
		Trouvé %	C : 79,97	H : 5,72

BENZYLOXY-2' METHOXY-4' CHALCONE

5 g. d'hydroxy-2' méthoxy-4' chalcone (28) donnent 6 g. d'aiguilles jaune clair F : 105-106° (alcool), soit un rendement de 89,5 %. Pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 233 m μ (inflexion)
311 m μ (log ϵ : 4,32)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1630 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₃ H ₂₀ O ₃	Calculé %	C : 80,21	H : 5,85
		Trouvé %	C : 80,16	H : 5,69

BENZYLOXY-2' DIMETHOXY-4,4' CHALCONE

6 g. d'hydroxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone (29) conduisent à 6,3 g. d'aiguilles jaune clair F : 100° (alcool), rendement : 80 %.

Pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 237 m μ (log ϵ : 4,17)
345 m μ (log ϵ : 4,30)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1660 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₄ H ₂₂ O ₄	Calculé %	C : 76,98	H : 5,92
		Trouvé %	C : 76,85	H : 5,93

DIBENZYLOXY-2',4 METHOXY-4' CHALCONE

A partir de 3,7 g. d'hydroxy-2' méthoxy-4' benzyloxy-4 chalcone (30), on obtient 4 g. de fines aiguilles jaune clair F : 146° (alcool-benzène), rendement : 81 %, pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 245 m μ (inflexion)
349 m μ (log ϵ : 4,40)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₃₀ H ₂₆ O ₄	Calculé %	C : 79,98	H : 5,82
		Trouvé %	C : 79,94	H : 5,95

BENZYLOXY-2' TRIMETHOXY-3,4,4' CHALCONE

6 g. d'hydroxy-2' triméthoxy-3,4,4' chalcone (31) donnent 6,3 g. d'aiguilles jaune clair F : 128° (alcool-benzène), rendement 82 %, pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 246 m μ (log ϵ : 4,07)
359 m μ (log ϵ : 4,33)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₅ H ₂₄ O ₅	Calculé %	C : 74,24	H : 5,98
		Trouvé %	C : 74,11	H : 6,00

DIBENZYLOXY-2',4 DIMETHOXY-3,4' CHALCONE

7 g. d'hydroxy-2' diméthoxy-3,4' benzyloxy-4 chalcone (32) conduisent à 7,7 g. d'aiguilles jaune clair F : 140° (alcool-benzène), rendement : 89 %, pas de coloration avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 246 m μ (log ϵ : 4,08)
357 m μ (log ϵ : 4,34)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₃₁ H ₂₈ O ₅	Calculé %	C : 77,48	H : 5,87
		Trouvé %	C : 77,52	H : 5,85

DIBENZYLOXY-2',4' CHALCONE

2 g. de di O-benzylrésacétophénone (15) et 1 g. de benzaldéhyde sont dissous dans 20 g. d'alcool. On ajoute 5 g. de soude à 50 % et on laisse reposer toute la nuit. L'acidification fournit un solide jaune qui, filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans un mélange alcool-benzène, donne 2,2 g. de cristaux jaune clair fondant à 118°.

lique. Rendement : 88 %; pas de coloration avec FeCl_3 alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{cyclohexane}}$: 310 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,33)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1660 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_3$	Calculé %	C : 82,83	H : 5,75
		Trouvé %	C : 82,73	H : 5,84

TETRABENZYLOXY-2',3,4,4' CHALCONE

Comme ci-dessus avec 1 g. de di O-benzylrésacétophénone et 1 g. d'aldéhyde protocatéchique dibenzylé dans 20 g. d'alcool, on obtient 1,6 g. d'aiguilles jaune pâle $F : 151^\circ$ (alcool benzène), rendement : 84 %; pas de coloration avec FeCl_3 alcoolique.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{cyclohexane}}$: 244 $\text{m}\mu$ (inflexion)
340 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,32)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1645 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{O}_5$	Calculé %	C : 81,62	H : 5,73
		Trouvé %	C : 81,60	H : 5,81

oooooooo
ooo
o

CHAPITRE II

PREPARATION D'EPOXYDES

DE

BENZYLOXY-2' CHALCONES

I - INTRODUCTION

Tandis que les époxydes des chalcones simples sont aisément préparés, l'époxydation par l'eau oxygénée alcaline des chalcones possédant un groupement hydroxyle libre en 2' n'a jamais permis l'isolement des époxydes correspondants.

En effet, dans ces conditions, a lieu la réaction d'ALGAR-FLYNN-OYAMADA (II), (I2) dont nous reparlerons dans le chapitre suivant.

Cependant, depuis assez longtemps, des époxydes de méthoxy-2' chalcones sont connus, mais la difficulté d'élimination du groupement méthyle protecteur limitait l'intérêt de ces composés.

Ce n'est qu'en 1955 que MARATHEY (33) réussit à préparer un époxyde dont la protection en 2' est facilement éliminable : l'époxyde de l'acétoxy-2' benzo-3',4' méthoxy-4 chalcone.

Plus récemment, WHEELER et coll. (I6) synthétisèrent l'époxyde de la tosyloxy-2' chalcone et enfin, pendant le cours de nos travaux, BOGNAR et STEFANOVSKY (I7) ont préparé l'époxyde de la benzyloxy-2' chalcone non substituée.

II - PREPARATION DES EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

L'époxyde de chalcone le plus simple, celui de la benzalacétophénone, fut synthétisé par WIDMAN (34) en condensant l' ω -chloroacétophénone sur le benzaldéhyde en présence d'éthylate de sodium.

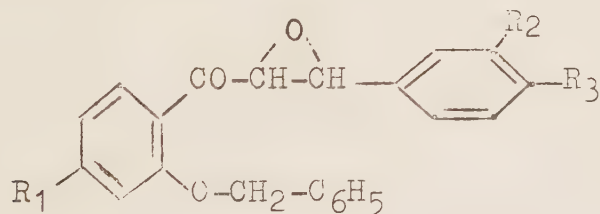
La réaction fut ensuite étendue par ce même auteur (35) puis par JÖRLANDER (36).

II-I. METHODE DE WEITZ ET SCHEFFER

Cependant, WEITZ et SCHEFFER (37) simplifièrent considérablement et élégamment cette synthèse en préparant l'époxyde de benzalacétophénone par oxydation directe, utilisant l'eau oxygénée alcaline en solution alcoolique.

La méthode fut reprise par BAKER et ROBINSON (38) pour quelques méthoxy-2' chalcones et depuis, c'est la seule à être employée pour préparer de tels produits.

Nous l'avons, nous aussi, utilisée sur les benzyloxy-2' et benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcones (I8) puis étendue aux autres benzyloxy-2' chalcones des séries simple ($R_1 = H$) et résorcylique ($R_1 = OCH_3$ ou $OCH_2-C_6H_5$) que nous avons préparées, obtenant ainsi les époxydes correspondants :



I : $R_1=R_2=R_3= H$

II : $R_1=R_2= H, R_3= OCH_3$

III : $R_1=R_2= H, R_3= OCH_2C_6H_5$

IV : $R_1= H, R_2=R_3= OCH_3$

V : $R_1= H, R_2= OCH_3, R_3= OCH_2C_6H_5$

VI : $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$

VII : $R_1 = R_3 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$

VIII : $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

IX : $R_1 = R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$

X : $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

XI : $R_1 = \text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $R_2 = R_3 = \text{H}$

Nous avons cependant subi un échec dans le cas de la tétrabenzyl-oxy-2', 3,4,4' chalcone, toujours récupérée intégralement après chaque tentative d'époxydation malgré de multiples changements de solvant (alcool isopropylique, acétone, diméthylformamide, etc...).

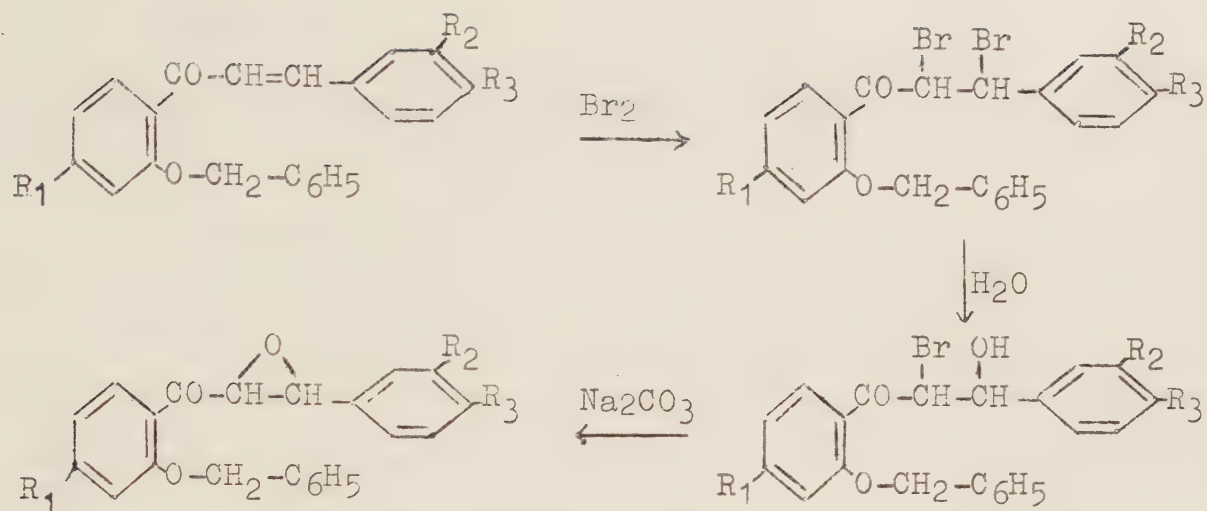
Signalons enfin que, durant l'achèvement de notre travail, SESHADRI et coll. (20) ont publié la préparation de quelques époxydes dans la série de la dibenzyl-oxy-2,4 acétophénone ainsi que celui de la benzyl-oxy-2' méthoxy-4 chalcone ($I, R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OCH}_3$).

II-2. HYDROLYSE ALCALINE DES DIBROMURES DE CHALCONES

Comme nous l'avons vu plus haut, MARATHEY (33) avait obtenu l'époxyde de l'acétoxy-2' benzo-3',4' méthoxy-4 chalcone. Il préparait ce produit en traitant par l'acétate de sodium dans l'acétone, la bromhydrine dérivée du dibromure de la chalcone.

La même année et par le même procédé, qui n'est autre que la réaction de RASODA (13) conduisant, dans des conditions un peu différentes, aux flavonols, BHIDE et LIMAYE (39) puis PENDSE (40) obtiennent l'époxyde de l'acétoxy-2' méthyl-5' méthoxy-4 chalcone.

A partir des dibromures de quelques benzyl-oxy-2' chalcones, nous avons pu préparer les époxydes correspondants, par action d'abord de l'acétone aqueuse à 80 % conduisant à la bromhydrine,



puis par traitement de cette dernière par une solution aqueuse de carbonate de sodium.

Les époxydes obtenus sont identiques à ceux qui dérivent de l'oxydation par l'eau oxygénée, comme le montrent le point de fusion et les spectres d'absorption dans l'ultra-violet et l'infra-rouge.

III - ETUDE SPECTRALE ET STEREOCHIMIE DES EPOXYDES

III-I. SPECTROSCOPIE

Ultra-violet

L'examen des spectres d'absorption dans l'UV des époxydes de benzyloxy-2' chalcones fait apparaître une grande homogénéité dans chaque série.

En série simple, on observe deux bandes, une première vers 260 m μ , moyenne (log ϵ moyen : 4,00) et une seconde plus faible entre 314 et 318 m μ (log ϵ moyen : 3,50). Il faut relever cependant un comportement différent des époxydes de benzyloxy-2' diméthoxy-3,4 et de dibenzyloxy-2',4 méthoxy-3 chalcones pour lesquels une faible bande apparaît vers 290 m μ (log ϵ : 3,75), la bande vers 315 m μ étant réduite alors à une inflexion.

En série résorcylique, les époxydes présentent trois pics d'absorption, un premier vers 235 m μ (log ϵ moyen : 4,30), un second compris entre 278 et 280 m μ (log ϵ moyen : 4,10) et enfin un troisième plus faible entre 311 et 314 m μ (log ϵ : 4,00).

Infra-rouge

Dans l'IR, et quelle que soit la série, les spectres des époxydes présentent une grande ressemblance entre eux, la fréquence d'absorption du groupement carbonyle étant située en moyenne entre 1660 et 1670 cm^{-1} .

L'examen plus approfondi de ces spectres, les données de la littérature (23), (41) et la comparaison avec les spectres des benzyloxy-2' chalcones, permettent d'attribuer deux bandes au groupement époxyde : une première vers 880-885 cm^{-1} ($11,3\mu$) qu'on retrouve dans tous les spectres des époxydes de benzyloxy-2' chalcones et une seconde entre 770 et 790 cm^{-1} , absente cependant chez les premiers termes de chaque série, c'est-à-dire les époxydes de benzyloxy-2' et de benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcones.

La bande vers 1250 cm^{-1} (8μ) habituellement attribuée au groupement époxyde n'est pas caractéristique dans le cas présent où le carbonyle conjugué avec le groupement phényle adjacent absorbe dans cette région. D'ailleurs, cette bande se retrouve dans tous les spectres de benzyloxy-2' chalcones.

Résonance magnétique nucléaire

Grâce à l'obligeance de Mr. GAGNAIRE, nous avons pu faire réaliser le spectre de RMN d'un de nos époxydes : celui de la benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcone.

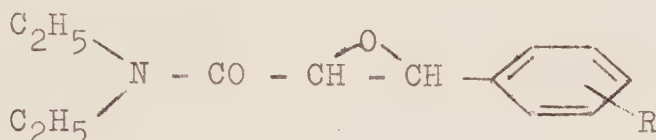
Le dépouillement de ce spectre confirme la structure du produit et fait apparaître deux doublets ($\mathcal{J} = 3,95$ et $4,45$ ppm) attribuables aux deux protons α et β du groupement époxyde, avec une constante de couplage de 1,9 cps.

III-2. STRUCTURE DES EPOXYDES

La connaissance de la structure, cis ou trans, des époxydes présente un grand intérêt, car la stéréochimie des produits obtenus par élimination du groupement benzyle en dépend directement.

L'étude des spectres dans l'UV et l'IR ne permet malheureusement pas de se prononcer sur la question. Certains auteurs (42) ont bien attribué dans l'IR une bande vers 875-890 cm^{-1} à des époxydes trans d'acides, d'alcools et d'esters à longues chaînes, les époxydes cis absorbant vers 830-850 cm^{-1} , mais l'extension de leurs conclusions à nos produits (bande vers 880-885 cm^{-1}) paraît bien problématique.

La résonance magnétique nucléaire apporte des résultats plus probants. En effet, pour des époxyamides isomères très voisins de ceux que nous avons préparés, les cis et trans N,N diéthyl phénylglycidamides diversement substitués :



TUNG, SPEZIALE et FRAZIER (43) donnent 2,0 cps pour la constante de couplage des protons des carbones porteurs du groupement époxyde dans l'isomère trans, et 5,0 cps pour l'isomère cis.

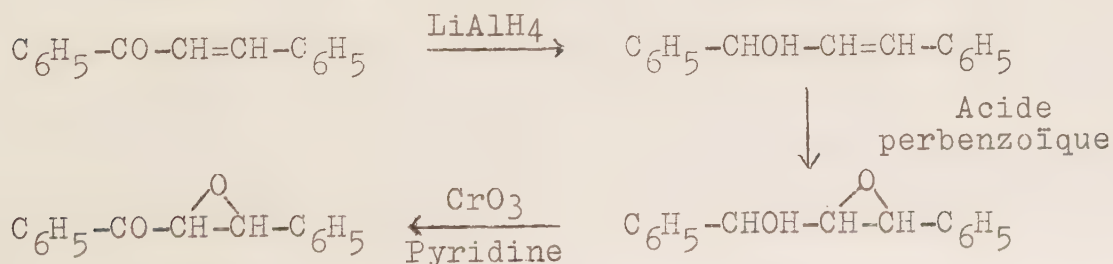
MARK (44) pour des époxydes de trans stilbènes substitués donne également des valeurs oscillant autour de 2 cps pour cette constante de couplage.

L'époxyde de benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcone qui donne une constante de couplage de 1,9 cps pour ces mêmes protons paraît donc avoir une structure trans et, leurs caractéristiques physiques et chimiques étant analogues, on peut considérer que les autres époxydes de benzyloxy-2' chalcones que nous avons préparés possèdent aussi cette structure.

D'autre part, les travaux chimiques de BLACK et LUTZ (45), de WASSERMAN et AUBREY (46) et de HOUSE et RO (47) permettent d'attribuer la structure trans aux époxydes de chalcones préparés par action de l'eau oxygénée alcaline.

Ces auteurs ont en effet démontré, par une très élégante méthode, que, quelle que soit la structure, cis ou trans, de la chalcone de départ, les époxydes ainsi préparés sont toujours trans, la réaction étant stéréosélective : partant par exemple des deux isomères de la benzalacétophénone, ils obtiennent le même époxyde par action de l'eau oxygénée alcaline.

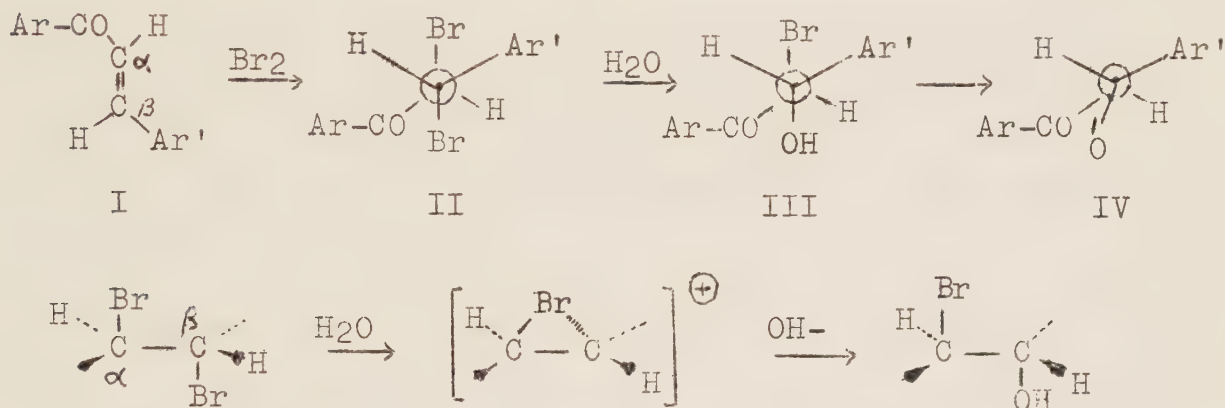
Mais, si ces isomères sont préalablement réduits en



alcool par LiAlH_4 , époxydés par l'acide perbenzoïque puis réoxydés par le complexe CrO_3 -pyridine, ils obtiennent les deux époxydes isomères, cis et trans, de la benzalacétophénone, l'isomère trans étant le même que celui obtenu par action de l'eau oxygénée alcaline; la structure de ce dernier est alors démontrée.

Enfin, l'obtention d'un même époxyde par hydrolyse alcaline de la dibromochalcone et par oxydation de la chalcone par l'eau oxygénée est également en faveur d'une structure trans de l'oxyde.

En effet, les mécanismes de réaction sont connus : l'addition trans du brome sur la chalcone I conduit à un dibromure



érythro II, dont la solvolysse par l'acétone aqueuse s'effectue par une réaction de substitution S_N1 avec rétention de configuration due à l'influence de l'atome de brome porté par le carbone voisin. Le passage de la bromhydrine érythro III ainsi obtenue à l'époxyde IV étant une réaction stéréospécifique avec attaque du côté opposé à l'halogène, l'époxyde IV formé doit être trans.

Nous verrons d'ailleurs, dans le chapitre suivant, que seule la structure trans de l'époxyde est compatible avec la stéréochimie des flavanonols obtenus par débenzylation.

IV - CONCLUSION

L'oxydation par l'eau oxygénée alcaline d'une benzyloxy-2' chalcone ou l'hydrolyse alcaline de son dibromure conduisent donc à un seul et même époxyde de structure trans.

L'étude de l'élimination du groupement protecteur en 2' nous permettra d'exposer dans le chapitre suivant quelques résultats éclairant le cours des réactions APO et de Rasoda.

EPOXYDE DE BENZYLOXY-2' METHOXY-4 CHALCONE

Comme ci-dessus, à partir de 1 g. de chalcone, on obtient 940 mg de fines aiguilles blanches F : 105° (méthanol), rendement 90 %.

SESHADRI (20) indique 104-105° et le même spectre UV

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 258 m μ (log ϵ : 4,04)
314 m μ (log ϵ : 3,41)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1665 cm⁻¹
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 882 et 781 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₃ H ₂₀ O ₄	Calculé %	C : 76,65	H : 5,59
		Trouvé %	C : 76,70	H : 5,55

EPOXYDE DE DIBENZYLOXY-2',4 CHALCONE

La même technique d'époxydation à partir de 1 g. de chalcone conduit à 900 mg de paillettes blanches fondant à 102° (méthanol-benzène), rendement : 86 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 260 m μ (log ϵ : 4,04)
315 m μ (log ϵ : 3,58)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 880 et 788 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₉ H ₂₄ O ₄	Calculé %	C : 79,79	H : 5,54
		Trouvé %	C : 79,74	H : 5,57

EPOXYDE DE BENZYLOXY-2' DIMETHOXY-3,4 CHALCONE

1 g. de benzyloxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone nous conduit à 960 mg de cristaux blancs fondant à 97° (méthanol), rendement : 90 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 256 m μ (log ϵ : 3,98)
291 m μ (log ϵ : 3,75)
315 m μ (inflexion)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 885 et 782 cm⁻¹

Analyse C₂₄H₂₂O₅ Calculé % C : 73,83 H : 5,68
Trouvé % C : 73,82 H : 5,78

EPOXYDE DE DIBENZYLOXY-2',4 METHOXY-3 CHALCONE

En partant de 1 g. de dibenzyloxy-2',4 méthoxy-3 chalcone, on obtient 900 mg de fines aiguilles blanches, F : 122° (méthanol), rendement : 89 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 255 m μ (log ϵ : 4,03)
291 m μ (log ϵ : 3,80)
318 m μ (inflexion)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 880 et 778 cm⁻¹

Analyse C₃₀H₂₆O₅ Calculé % C : 77,23 H : 5,62
Trouvé % C : 77,20 H : 5,60

EPOXYDE DE BENZYLOXY-2' METHOXY-4' CHALCONE

1 g. de benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcone conduit, après recristallisation dans le méthanol à 850 mg d'aiguilles blanches F : 89°, rendement : 84 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 235 m μ (log ϵ : 4,24)
279 m μ (log ϵ : 4,08)
314 m μ (log ϵ : 4,01)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1645 cm^{-1}
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 892 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Calculé % C : 76,65 H : 5,59
 Trouvé % C : 76,71 H : 5,65

EPOXYDE DE BENZYLOXY-2' DIMETHOXY-4,4' CHALCONE

I) Méthode de Weitz et Scheffer

1 g. de benzyloxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone traité dans les mêmes conditions conduit à 860 mg de cristaux blancs fondant à 95° (méthanol), rendement : 82 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 231 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,32)
 278 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,16)
 312 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,01)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1655 cm^{-1}
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 880 et 775 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5$ Calculé % C : 73,83 H : 5,68
 Trouvé % C : 73,85 H : 5,61

II) Hydrolyse alcaline du dibromure

500 mg de benzyloxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone sont dissous dans 30 cm^3 de sulfure de carbone. On ajoute 0,25 g de brome dans 5 cm^3 de CS_2 et après 1 h. de repos, le solvant est évaporé. Le résidu, recristallisé dans un mélange chloroforme-hexane donne 570 mg de cristaux blanc brillant F : 146°, constitués par le dibromure de la benzyloxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone; rendement : 82 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 228 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,25)
 281 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,02)
 315 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,96)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1660 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Br}_2$ Calculé % C : 53,93 H : 4,14
 Trouvé % C : 53,92 H : 4,22

500 mg du dibromure sont traités à reflux par 10 cm^3 d'acétone aqueuse (80-20) pendant 15 mn. Le solvant est partiellement évaporé, le précipité formé filtré et la recristallisation de l'alcool donne 380 mg, rendement : 86 %, de la bromhydrine F : 128°, qui se présente en fines aiguilles blanches.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 230 $\text{m}\mu$ (log ϵ : 4,24)
 282 $\text{m}\mu$ (log ϵ : 4,00)
 320 $\text{m}\mu$ (log ϵ : 3,95)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{Br}$ Calculé % C : 61,15 H : 4,91
 Trouvé % C : 61,26 H : 4,93

320 mg de bromhydrine sont alors dissous dans 10 cm^3 d'acétone et chauffés à reflux 3 mn avec 5 cm^3 d'une solution aqueuse à 10 % de carbonate de sodium. Le mélange réactionnel est versé sur glace, le précipité blanc formé filtré et la recristallisation dans le méthanol fournit 220 mg (rendement : 83 %) d'époxyde de benzyloxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone identique à celui préparé par l'eau oxygénée alcaline comme le montrent le point de fusion (95°) et les spectres UV et IR.

EPOXYDE DE DIBENZYLOXY-2',4 METHOXY-4' CHALCONE

A 1 g. de chalcone dans 20 cm^3 d'acétone + 10 cm^3 de méthanol, on ajoute 2 cm^3 de soude 2N et 2 cm^3 d'eau oxygénée à 15 %.

Après 1 h. de repos, on dilue à l'eau et le précipité est recueilli, puis lavé à l'eau. La recristallisation dans le mélange méthanol-benzène fournit 810 mg de cristaux blancs F : 107°; rendement : 77 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 231 m μ (log ϵ : 4,35)
278 m μ (log ϵ : 4,15)
313 m μ (log ϵ : 3,99)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1660 cm⁻¹
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 880 et 790 cm⁻¹

Analyse C₃₀H₂₆O₅ Calculé % C : 77,23 H : 5,62
 Trouvé % C : 77,33 H : 5,73

EPOXYDE DE BENZYLOXY-2' TRIMETHOXY-3,4,4' CHALCONE

1 g. de chalcone, après réaction et recristallisation dans le méthanol, conduit à 820 mg de paillettes blanches fondant à 100°, rendement : 78 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 233 m μ (log ϵ : 4,34)
280 m μ (log ϵ : 4,14)
311 m μ (log ϵ : 4,04)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1665 cm⁻¹
 $\nu_{\text{époxyde}}$: 880 et 775 cm⁻¹

Analyse C₂₅H₂₄O₆ Calculé % C : 71,41 H : 5,75
 Trouvé % C : 71,49 H : 5,81

EPOXYDE DE DIBENZYLOXY-2',4 DIMETHOXY-3,4' CHALCONE

Après réaction dans le mélange méthanol-acétone et dilution comme décrit plus haut, on obtient, à partir de 1 g. de chalcone, 800 mg de cristaux blancs F : 131° (méthanol-benzène), soit un rendement de 72 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 233 m μ (log ϵ : 4,30)
279 m μ (log ϵ : 4,06)
311 m μ (log ϵ : 3,97)

Spectre IR γ CO (KBr) : 1660 cm^{-1}
 γ époxyde : 880 et 770 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_6$ Calculé % C : 74,98 H : 5,68
Trouvé % C : 74,77 H : 5,51

EPOXYDE DE DIBENZYLOXY-2',4' CHALCONE

Après action de l'eau oxygénée sur 1 g. de dibenzyloxy-2',4' chalcone dans 25 cm^3 de méthanol + 5 cm^3 d'acétone, on obtient 725 mg de paillettes blanches F : 117° (méthanol-benzène), rendement : 70 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 235 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,25)
279 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,12)
314 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,01)

Spectre IR γ CO (KBr) : 1650 cm^{-1}
 γ époxyde : 890 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_4$ Calculé % C : 79,79 H : 5,54
Trouvé % C : 79,77 H : 5,52

oooooooooooo
oooooo
o

CHAPITRE III

PASSAGE DES EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

AUX FLAVANONOLS OU AUX ISOFLAVONES

I - INTRODUCTION

Lorsqu'en 1935 MURAKAMI et IRIE (48) montrèrent que l'hydroxy-3 flavanone est l'étape intermédiaire dans l'oxydation de l'hydroxy-2' chalcone par l'eau oxygénée alcaline (réaction AFO), ils pensèrent, comme OYAMADA (12), que le flavanonol puis le flavonol sont formés par l'oxydation de la flavanone obtenue par cyclisation de la chalcone.

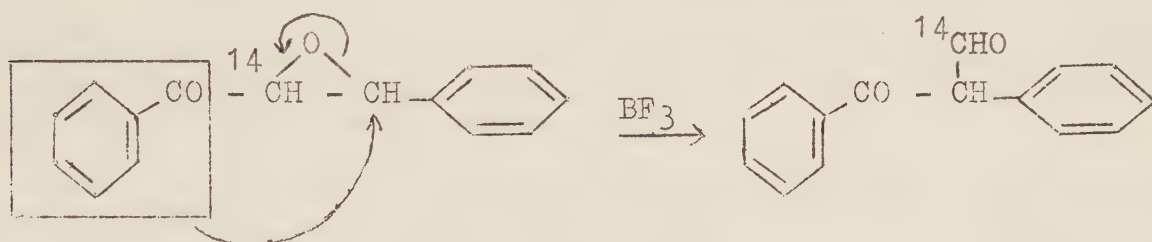
Plus tard, REICHEL et STEUDEL (49) supposent que dans cette réaction l'ion HOO^- se fixe sur l'atome de carbone en α du groupement carbonyle et que l'hydroperoxyde obtenu conduit au flavanonol par l'intermédiaire d'un α -glycol.

Cependant, depuis ALGAR et FLYNN (11), d'autres auteurs (50), (51), (52) ont postulé la formation intermédiaire d'un époxyde d'hydroxy-2' chalcone, non isolable, dans le cours de cette réaction qui conduit, suivant le mode de substitution des chalcones mises en jeu, à d'autres produits que les flavanonols et flavonols : les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3, les aures et les acides aryl-2 benzofuranne carboxyliques-3 (50), (53) à (57).

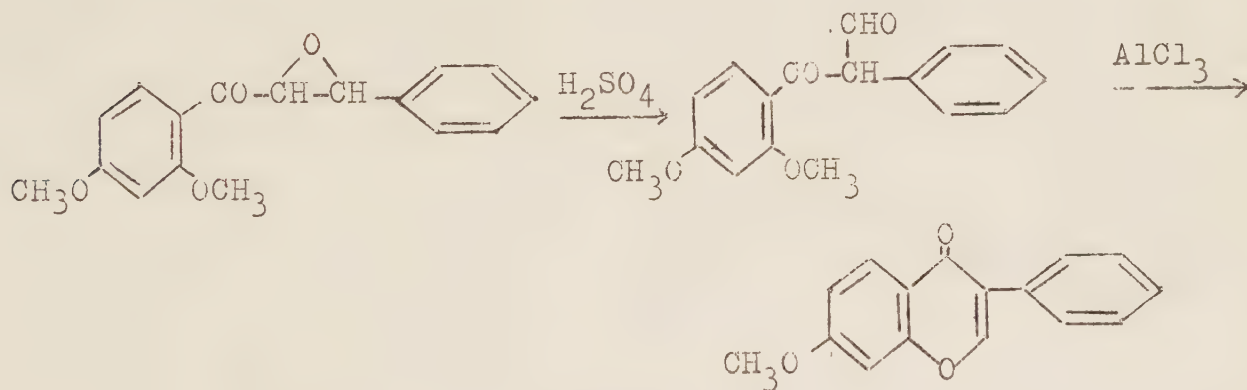
D'autre part, la même hypothèse a été émise au sujet de la réaction de GOWAN, HAYDEN et WHEELER (14) et de la réaction de RASODA (13). MARATHEY (33) avait déjà partiellement vérifié cette hypothèse.

Enfin, l'étude de la biogénèse des composés flavoniques (1), (2), et des isoflavones (3), (4), (5), (58), (59) a montré que les hydroxy-2' chalcones sont les précurseurs de ces produits et nous avons vu, au cours de l'introduction de ce travail, que GRISEBACH (3) admet l'hypothèse de la transposition 2-3 d'un époxyde de chalcone dans la biosynthèse des isoflavones.

Reprenant le travail de HOUSE (6), qui, partant de l'époxyde de benzalacétophénone marqué au ^{14}C , avait pu obtenir, par action de BF_3 , la formyldésoxybenzoïne correspondante par migration du reste benzoyle, et celui de ALGAR et MAC KENNA (60) qui



avaient préparé, mais avec un très faible rendement, la méthoxy-7 isoflavone par déméthylation de la formyldésoxybenzoïne obtenue par transposition de l'époxyde de diméthoxy-2',4' chalcone à l'aide



de l'acide sulfurique, GRISEBACH (61), avec ce dernier époxyde et d'autres, également protégés par un méthoxyle en 2', obtient, par action de BF_3 , les formyldésoxybenzoïnes correspondantes avec des rendements de 60 à 70 %.

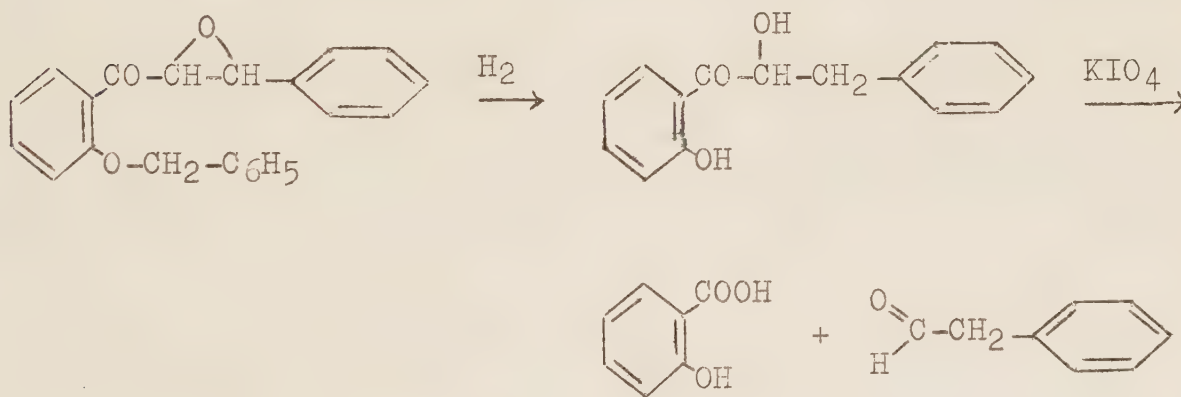
Il nous parut alors particulièrement intéressant d'examiner le comportement des époxydes de benzyloxy-2' chalcones que nous avons préparés et dont le groupement benzyloxy protecteur est facilement éliminable.

II - HYDROGENOLYSE DE L'EPOXYDE DE BENZYLOXY-2' CHALCONE

Nous avons tout d'abord essayé d'éliminer le groupement benzyloxy protecteur par hydrogénolyse catalytique.

La réaction dans l'alcool, en présence de charbon palladié, conduit à l'absorption sans discontinuité de 2 molécules d'hydrogène par molécule d'époxyde. On obtient une huile incristallisable, réagissant en rouge avec FeCl_3 alcoolique et absorbant à 256 et 328 $\text{m}\mu$ dans l'ultra-violet.

Il ne pouvait donc s'agir de flavanone; mais nous avons pu montrer, par coupure à l'aide de KIO_4 , que le produit ainsi obtenu est l'ortho-hydroxyphényl-1 phényl-3 propanone-1 ol-2.



En effet, on peut isoler, après cette coupure, de l'acide salicylique et du phénylacétaldéhyde sous forme de dinitro-2,4 phénylhydrazones.

Nous voyons donc qu'au cours de l'hydrogénolyse catalytique, il s'est produit non seulement la débenzylation en 2', mais aussi la réduction de l'époxyde.

III - TRAITEMENT ACIDE DES EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

III-1. FORMATION DE FLAVANONOLS

Lorsque, par contre, les époxydes de benzyloxy-2' et de benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcones sont traités soit par l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique, soit par le complexe éther- BF_3 dans l'éther anhydre selon HOUSE (6), ils conduisent aux flavanonols correspondants : l'hydroxy-3 et l'hydroxy-3 méthoxy-7 flavanones.

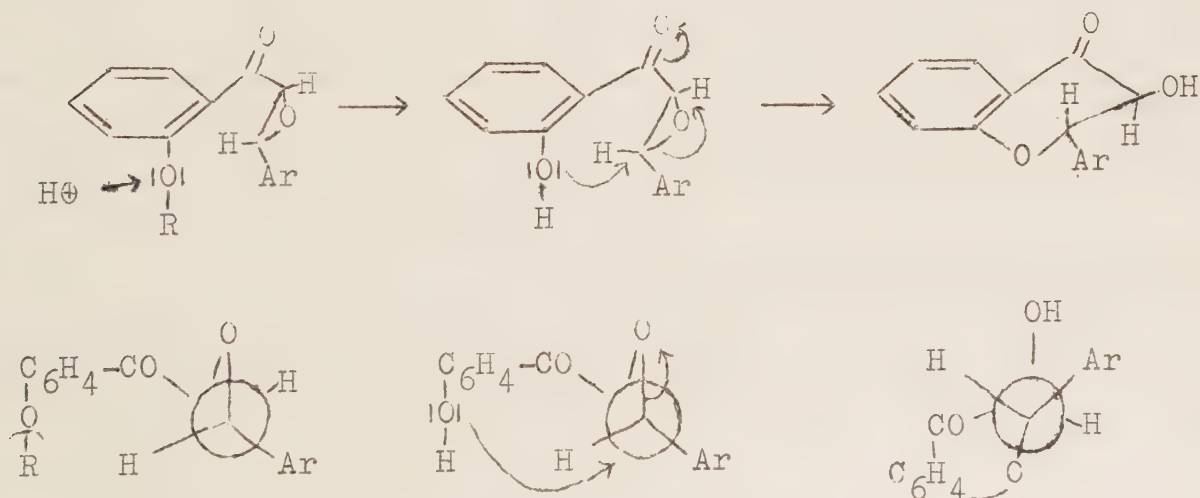
Les produits ainsi obtenus sont en tous points identiques à ceux préparés par action de l'eau oxygénée alcaline sur l'hydroxy-2' chalcone selon REICHEL et STEUDEL (49) pour le flavanonol simple, et sur l'hydroxy-2' méthoxy-4' chalcone pour le méthoxy-7 flavanonol, comme l'ont décrit CAVILL et coll. (62).

Or, on sait que les flavanonols préparés par cette dernière méthode possèdent la structure trans et sont identiques aux produits naturels (63), (52).

Sachant, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, que les époxydes de benzyloxy-2' chalcones possèdent aussi la structure trans, on peut envisager le mécanisme suivant, de type $\text{S}_{\text{N}}2$:

1) d'abord débenzylation en 2' avec formation d'un époxyde d'hydroxy-2' chalcone.

2) celui-ci, instable, se cyclise immédiatement sous l'attaque d'un doublet de l'oxygène en 2' sur le carbone β possédant un déficit électronique sous l'effet du groupement carbonyle.



L'attaque se ferait "par dessous", avec inversion de configuration, la liaison époxyde s'ouvrant du côté opposé, conduisant bien à un flavanonol de structure trans.

La confirmation de cette structure est apportée par la facile déshydrogénation de ces produits en flavonols correspondants, alors qu'une structure cis impliquerait une déshydratation avec obtention de flavone.

Ces résultats, qui avaient fait l'objet d'une communication préliminaire (18) ont été confirmés depuis par SESHADRI et coll. (20); d'autre part, ils sont en accord avec ceux de WHEELER et coll. (16) dans le cas de l'époxyde de la tosyloxy-2' chalcone et ceux trouvés par BOGNAR et STEFANOVSKY (17) dans celui de l'époxyde de benzyloxy-2' chalcone.

III-2. FORMATION DE FORMYLDESIOXYBENZOÏNES ET PASSAGE AUX ISOFLAVONES

III-2.1. CAS DES EPOXYDES DONT LE NOYAU B EST SUBSTITUE

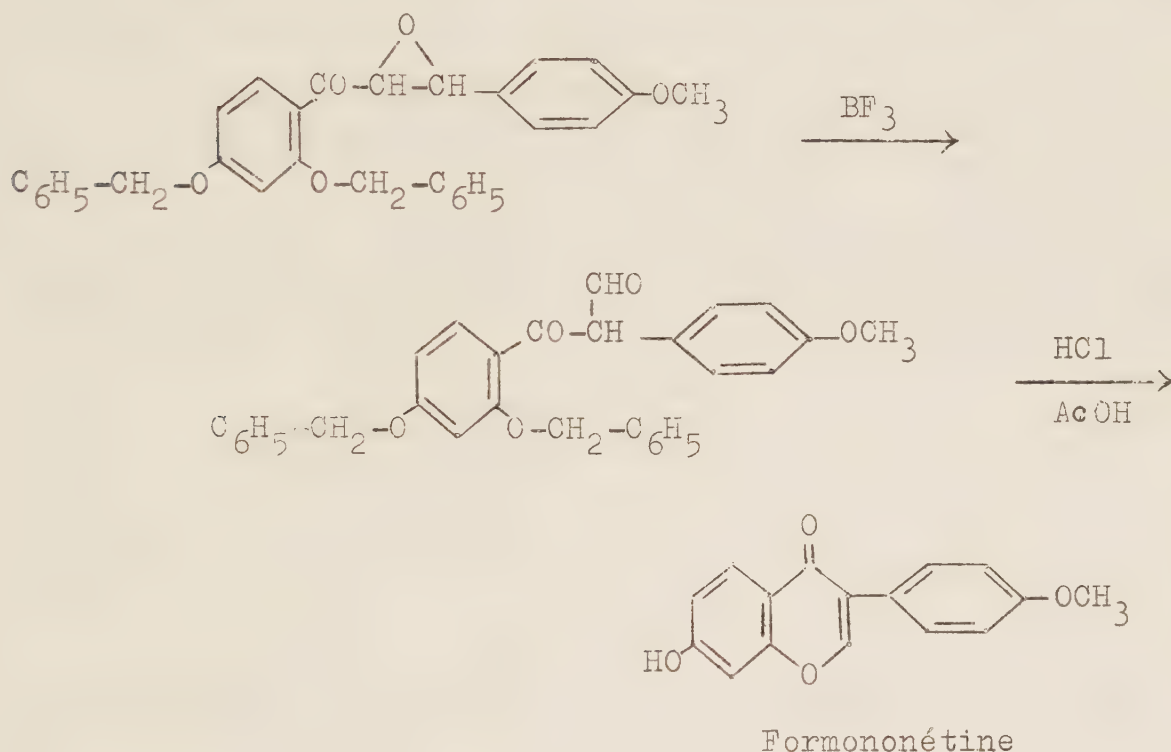
Ces résultats positifs nous ont conduits à étendre le traitement acide débenzylant aux autres époxydes de benzyloxy-2' chalcones que nous avons préparés.

Malheureusement, dans chaque cas, nous n'avons obtenu que des produits incristallisables dont l'analyse chromatographique en couche mince révèle une extrême complexité. Cependant, pour les époxydes de benzyloxy-2' méthoxy-4, benzyloxy-2' diméthoxy-4,4' et benzyloxy-2' triméthoxy-3,4,4' chalcones, nous avons pu mettre en évidence, par la chromatographie et par la réaction positive au zinc chlorhydrique, des traces des flavanonols correspondants, sans réussir pourtant à les isoler par chromatographie préparative, que ce soit sur gel de silice en couche mince ou sur colonne d'alumine.

Signalons, à ce propos, que SESHADRI (20) a pu isoler la chlorhydrine correspondante : la (benzyloxy-2' phényl)-1 hydroxy-2 chloro-3 phényl-3 propanone-1, après action de l'acide chlorhydrique dans l'éther sur l'époxyde de benzyloxy-2' méthoxy-4 chalcone.

III-2.2. OBTENTION DES FORMYLDESIOXYBENZOÏNES ET PASSAGE AUX ISOFLAVONES

C'est alors que nous avons eu connaissance d'un travail de GROVER, JAIN et SESHADRI (19) sur la préparation d'isoflavones en partant d'époxydes de dibenzyloxy-2',4' chalcones substitués sur le noyau phényle latéral B, transposant d'abord ces époxydes en formyldésoxybenzoïnes par traitement au complexe éther-BF₃; la débénylation de ces dernières par l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique conduit alors aux isoflavones :



Ces résultats, différents de ceux que nous avons pu obtenir, nous ont incités à vérifier ce travail.

Partant de l'époxyde de dibenzyloxy-2',4' méthoxy-4 chalcone et réalisant les mêmes opérations que les auteurs indiens, nous avons, en effet, obtenu la formononétine (hydroxy-7 méthoxy-4' isoflavone) avec un rendement d'environ 30 %.

Ce faible rendement nous a amenés à penser que l'isoflavone n'est pas le seul corps obtenu et, en effet, le produit de réaction après traitement par le complexe éther-BF₃ montre une réaction positive au test Zn-HCl, caractéristique des flavanols. Cependant, c'est vainement que nous avons essayé d'isoler l'hydroxy-7 méthoxy-4' flavanonol ainsi caractérisé.

III-3. DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS

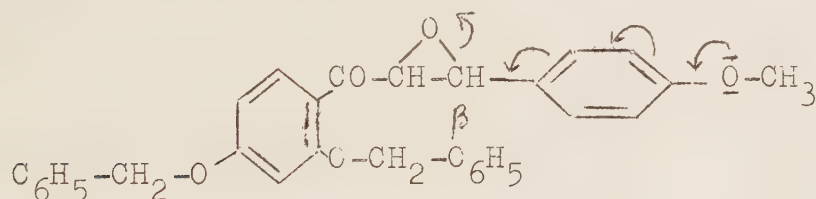
L'examen de ces résultats montre l'importance de l'influence des substituants présents sur le noyau phényle B et permet de faire deux remarques :

1) Si le noyau B n'est pas substitué, la première étape du traitement acide consiste en une débenzylation en 2' avec formation de flavanonol.

2) Mais si ce même noyau est substitué par des restes alcoxy, la première étape est l'ouverture de l'époxyde, suivie d'une transposition en formyldésoxybenzoïne, toujours protégée par le groupement benzyle en position 2'.

Il faut donc admettre que, dans le premier cas, l'époxyde est suffisamment solide pour permettre la débenzylation; dans le second, par contre, il n'en est plus de même.

Pourquoi ? Parce que vraisemblablement l'apport d'électrons dû aux groupements alcoxy renforce la densité électronique du carbone β et rend plus fragile la liaison époxyde, favorisant donc son ouverture sans qu'il y ait débenzylation :



C'est bien ce que l'on observe, puisqu'il est nécessaire de débenzyler les formyldésoxybenzoïnes obtenues pour passer aux isoflavones.

Ce fait est à rapprocher des observations de BOUILLANT (64) dans les séries des dihydroxy-5,6 et 5,8 flavanones où la présence de substituants alcoxy s'avère nécessaire pour réaliser l'ouverture en hydroxy-2' chalcones correspondantes. Si le noyau phényle latéral B n'est pas substitué, ces flavanones ne s'ouvrent pas en milieu acide ou alcalin, la densité électronique du carbone β des hydroxy-2' chalcones qu'on devrait obtenir étant trop faible pour qu'elles soient stables.

Que penser d'autre part de l'aspect biogénétique de cette obtention d'isoflavones ? SESHADRI (19) admet qu'au cours de la transposition des époxydes en formyldésoxybenzoïnes,

c'est le groupement aryle qui migre, comme cela se produit dans les plantes (3). Mais nous avons vu que HOUSE (6), (7), (8), (9), a démontré qu'il se produit au contraire une migration du reste aroyle.

Dans ces conditions, il semble peu probable que la préparation d'isoflavones à partir des époxydes de benzyloxy-2' chalcones suive exactement la biogénèse de ces mêmes composés dans les plantes et seule une étude utilisant des époxydes marqués au ^{14}C en α ou β du carbonyle permettrait de résoudre pleinement ce problème.

IV - SYNTHESE DE FLAVANONOLS TEMOINS

Pour caractériser les produits obtenus par traitement acide des époxydes de benzyloxy-2' chalcones, nous avons préparé quelques flavanonols. Utilisant trois voies d'accès parmi celles actuellement connues, cela nous a permis de mettre en évidence des résultats différents selon la série, simple ou résorcylique, des produits attendus.

IV-1. REACTION A.F.O.

IV-1.1. SERIE SIMPLE

Nous adressant d'abord à l'action de l'eau oxygénée alcaline sur les hydroxy-2' chalcones, nous avons obtenu, selon REICHEL et STEUDEL (49), les flavanonols suivants en série simple :

- le flavanonol non substitué.
- le méthoxy-4' flavanonol, récemment préparé par cette voie par BOKADIA, BROWN et CUMMINGS (65).
- le benzyloxy-4' flavanonol.

Par contre, l'hydroxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone (17) conduit directement au diméthoxy-3',4' flavonol, comme l'avaient déjà montré OZAWA, OKUDA, KAWANISHI et FUJII (66).

IV-1.2. SERIE RESORCYLIQUE

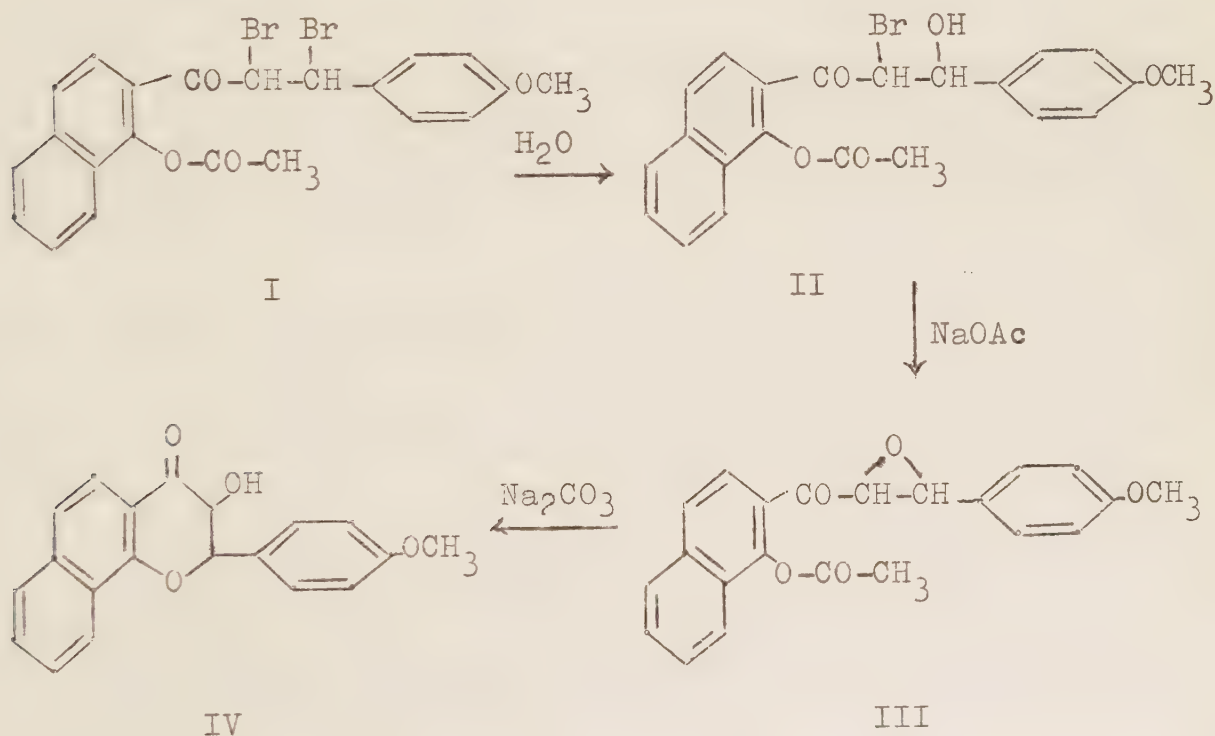
En série résorcylique, il n'en va pas de même, et tous les essais entrepris ont échoué, la chalcone mise en jeu étant récupérée avec un rendement de l'ordre de 90 %. Pourtant, CAVILL et coll. (62) avaient pu préparer de cette façon le méthoxy-7 flavanonol en partant de l'hydroxy-2' méthoxy-4' chalcone.

Cependant, très récemment, MULCHANDANI et CHADHA (67) ont obtenu des flavanonols résorcyliques en utilisant la réaction A.F.C., mais en ajoutant au milieu du tungstate de sodium. Il semble pourtant qu'ils n'aient pu mener à bien la synthèse du méthoxy-7 flavanonol.

IV-2. REACTION DE RASODA

Dans le chapitre II, nous avons vu que MARATHEY (33) avait préparé l'époxyde d'acétoxy-2' benzo-3', 4' méthoxy-4 chalcone.

A l'aide de ce produit, il a pu préciser le mécanisme de la réaction de Rasoda (68) :



Le dibromure (I), sous l'action de l'acétone aqueuse, conduit à la bromhydrine (II) à partir de laquelle l'époxyde (III) est obtenu par traitement à l'acétate de sodium. Cet époxyde fournit le flavanonol (IV) sous l'effet du carbonate de sodium.

D'autre part, comme nous l'avons vu également dans le chapitre précédent, l'obtention par cette voie de l'époxyde de benzyloxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone confirme ce mécanisme.

IV-2.1. SERIE RESORCYLIQUE

La réaction A.F.O. ne conduisant pas aux flavanonols résorcyliques, nous nous sommes adressés à la réaction de Rasoda et avons pu préparer les produits suivants :

- le diméthoxy-4',7 flavanonol.
- le dibenzyloxy-4', 7 flavanonol.
- le triméthoxy-3', 4', 7 flavanonol (triméthyl-fustine) déjà obtenu par cette voie par SHAH, JOSHI et KULKARNI (69).
- le diméthoxy-3', 7 benzyloxy-4' flavanonol.

Nous n'avons pu cependant accéder au méthoxy-7 flavanonol, le dibromure de l'acétoxy-2' méthoxy-4' chalcone demeurant inchangé après traitement par l'acétone aqueuse, comme le montrent le spectre infra-rouge et l'analyse chromatographique en couche mince.

IV-2.2. SERIE SIMPLE

En collaboration avec Mlle M.L. BOUILLANT, nous avons étendu la réaction à la série simple et observé les résultats suivants :

- le dibromure de l'acétoxy-2' chalcone, comme son homologue résorcylique, non substitué sur le noyau B, reste inchangé par traitement à l'acétone aqueuse.
- le dibromure de l'acétoxy-2' méthoxy-4 chalcone conduit à l'aurone, la méthoxy-4' benzal-2 coumaranone-3.

- le dibromure de 1'acétoxy-2' diméthoxy-3, 4 chalcone fournit par contre le diméthoxy-3', 4' flavanonol.

IV-3. ACTION DE L'ACETATE D'ARGENT SUR LES DIBROMURES D'ACETOXY-2' CHALCONES SUIVANT OYAMADA

OYAMADA (70) avait préparé la triméthylfustine à partir du dibromure de 1'acétoxy-2' triméthoxy-3, 4, 4' chalcone, par action de AcOAg, en passant par l'intermédiaire du diacétate dont l'hydrolyse acide conduit au flavanonol.

Toujours en collaboration avec Mlle BOUILLANT, nous avons appliqué cette méthode aux dibromures des acétoxy-2' et acétoxy-2' méthoxy-4 chalcones :

- le dibromure de 1'acétoxy-2' chalcone, après action de AcOAg et hydrolyse, non plus acide mais par Na_2CO_3 , conduit à un mélange complexe duquel on ne peut isoler de produit défini.
- le dibromure de 1'acétoxy-2' méthoxy-4 chalcone donne immédiatement la méthoxy-4' flavone, sans qu'il soit nécessaire de désacétyler.

IV-4. DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS

L'examen des résultats ainsi obtenus amène immédiatement à faire cette remarque : pour que la réaction de Rasoda se produise, il faut que le noyau phényle B soit substitué par des groupements alcoxy.

Ce fait se conçoit aisément : en effet, la première étape de la réaction est la formation de la bromhydrine par substitution de l'atome de brome en β par un hydroxyle. Il faut donc que cet atome de brome soit suffisamment mobile, et il ne peut l'être que si la densité électronique du carbone β est élevée; comme nous l'avons dit plus haut, la présence de substituants alcoxy sur le phényle latéral est alors nécessaire. Il est donc normal que la réaction soit négative avec les dibromures non substitués de chaque série.

En série simple, si le dibromure de 1'acétoxy-2' diméthoxy-3, 4 chalcone se comporte normalement en donnant le flavanonol par la réaction de Rasoda, il n'en va pas de même du dibromure de 1'acétoxy-2' méthoxy-4 chalcone.

En effet, suivant qu'il est traité selon la réaction de Rasoda ou par l'acétate d'argent, il conduit à l'aurone ou à la flavone.

.. HERSTEIN et von KOSTANECKI (25) et von AUWERS et ANSCHUTZ (71) ont montré que ce même dibromure, selon qu'il est traité à froid ou à chaud par la soude alcoolique, conduit aussi à la flavone ou à l'aurone. De même, MARATHEY (68) arrive à un résultat analogue avec le dibromure de l'acétoxy-2' benzo-5', 6' méthoxy-4 chalcone.

Nous n'avons pas cherché, au cours de la réaction de Rasoda appliquée à ce dibromure, à isoler la bromhydrine. Mais d'après les données ci-dessus, il semble peu probable qu'elle se forme; la réaction se réduirait alors à l'action du carbonate de sodium sur le dibromure, conduisant à l'aurone, comme dans le cas de HERSTEIN et von KOSTANECKI (25).

V - CONCLUSION

Au cours de ce chapitre, nous avons pu mettre en évidence un comportement variable des époxydes de benzyloxy-2' chalcones lorsqu'on les traite en milieu acide :

- si le noyau phényle B n'est pas substitué, la première étape de la réaction est la débenzylation en 2' et le produit obtenu est le flavanonol.
- si ce noyau est substitué, la première étape est l'ouverture de l'époxyde, suivie de son isomérisation en formyl-désoxybenzoïne.

ooooooo
ooooo

PARTIE EXPERIMENTALE

HYDROGENATION DE L'EPOXYDE DE BENZYLOXY-2' CHALCONE

1 g. d'époxyde de benzyloxy-2' chalcone est mis en suspension dans 20 cm³ d'alcool et on ajoute une pointe de spatule de charbon palladié à 10 %. On hydrogène et on absorbe ainsi de façon continue 139 cm³ soit 2 molécules d'hydrogène par molécule d'époxyde.

Après filtration du catalyseur et évaporation totale du solvant, on obtient 685 mg d'une huile jaune incristallisable, réagissant en rouge avec FeCl₃ alcoolique.

Spectre UV : 256 m μ
328 m μ

Spectre IR pris sur l'huile entre 2 lames de NaCl
 ν_{OH} : 3450 cm⁻¹
 ν_{OH} sec : 1090 cm⁻¹
 ν_{CO} : 1650 cm⁻¹

Cette huile a été identifiée comme l'orthohydroxy-phényl-1 phényl-3 propanone-1 ol-2; le rendement de la réaction est de 93 %.

Preuve de structure

On réalise la coupure du produit par KIO₄ en milieu hydroalcoolique acide suivant CLUTTERBUCK et REUTER (72). Après réaction, on chasse l'alcool, on extrait à l'éther et on obtient deux fractions :

- une fraction soluble dans le bicarbonate de sodium, qui, après traitement habituel, donne des aiguilles d'acide salicylique, identifié par comparaison avec un échantillon de référence (F, UV et IR).
- une fraction insoluble dans le bicarbonate de sodium, qui, après séchage et évaporation de l'éther, fournit du phénylacétaldéhyde, identifié sous forme de dinitro-2,4 phénylhydrazone F : 120°. Litt : 121° (73), (74).

Analyse $C_{14}H_{12}O_4N_4$ Calculé % C: 56,00 H: 4,03 N: 18,66
 Trouvé % C: 55,88 H: 4,13 N: 18,68

HYDROXY-3 FLAVANONE

a)

500 mg d'époxyde de benzyloxy-2' chalcone sont dissous dans 10 cm³ d'acide acétique glacial et on ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. Après 2 mn d'ébullition, la solution est refroidie et versée dans 100 cm³ d'eau.

Les aiguilles formées sont filtrées, lavées à l'eau; la recristallisation dans le méthanol fournit 230 mg d'hydroxy-3 flavanone F : 176-177°, rendement : 63 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 254 m μ (log ϵ : 3,91)
 320 m μ (log ϵ : 3,46)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3450 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1680 cm⁻¹

b)

500 mg d'époxyde de benzyloxy-2' chalcone sont dissous dans 100 cm³ d'éther anhydre et traités selon la technique de HOUSE (6), par 5 cm³ de complexe BF₃-éther à 45 %. La solution, après reflux de 30 mn, est versée dans l'eau, lavée jusqu'à neutralité, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée.

Le résidu, recristallisé dans le méthanol, donne 260 mg de flavanonol F : 176-177°, rendement : 71,5 %.

Le flavanonol obtenu par ces deux méthodes possède les mêmes caractéristiques physiques (F, UV et IR) que celui préparé par action de l'eau oxygénée alcaline sur l'hydroxy-2' chalcone. Le point de fusion mélangé n'est pas abaissé.

c)

2,24 g (0,01 mole) d'hydroxy-2' chalcone (24) sont mis en suspension dans 20 cm³ de méthanol et traités selon REICHEL et STEUDEL (49) par 6 cm³ de perhydrol et 2,3 cm³ de soude 2N.

Après 3 heures de repos, on acidifie par HCl 2N et dilue par 100 cm³ d'eau. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther et recristallisé dans le méthanol. On obtient ainsi 700 mg de flavanonol F : 177-178°, rendement : 30 %.

HYDROXY-3 METHOXY-7 FLAVANONE

a)

500 mg d'époxyde de benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcone sont traités comme ci-dessus par 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré dans 10 cm³ d'acide acétique glacial à l'ébullition.

On obtient, après recristallisation dans le méthanol 240 mg de méthoxy-7 flavanonol F : 150°, rendement : 64 %.

b)

500 mg d'époxyde de benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcone conduisent, en suivant la technique de HOUSE décrite ci-dessus, à 275 mg de méthoxy-7 flavanonol F : 150°, rendement : 73,5 %.

OYAMADA indique 146-147° (75) et CAVILL 150° (62).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 230 m μ (inflexion)
275 m μ (log ϵ : 4,12)
310 m μ (log ϵ : 3,80)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3450 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1680 cm⁻¹

Analyse C₁₆H₁₄O₄ Calculé % C: 71,10 H: 5,22
Trouvé % C: 71,21 H: 5,22

L'acétylation pyridinique donne un acétate F : 160°
Litt. : 161° (62) et 159-161° (75).

Analyse C₁₈H₁₆O₅ Calculé % C : 69,22 H : 5,16
Trouvé % C : 69,13 H : 5,20

Le traitement par le carbonate de bismuth, suivant GUIDER, SIMPSON et THOMAS (76), conduit à l'hydroxy-3 méthoxy-7 flavone F : 178°.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 237 m μ
254 m μ
319 m μ
340 m μ

identique au produit de synthèse obtenu par action à chaud de l'eau oxygénée alcaline sur l'hydroxy-2' méthoxy-4' chalcone suivant (62).

HYDROXY-3 METHOXY-4' FLAVANONE

2,5 g. (0,01 mole) d'hydroxy-2' méthoxy-4 chalcone (25) traités selon REICHEL et STEUDEL (49), comme nous l'avons vu ci-dessus, donnent 600 mg de méthoxy-4' flavanonol
F : 163-164° (méthanol), rendement : 25 %.

BOKADIA et coll. (65) indiquent 168° et les mêmes spectres que ci-dessous :

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 254 m μ (log ϵ : 3,99)
320 m μ (log ϵ : 3,48)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3450 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1690 cm⁻¹

HYDROXY-3 BENZYLOXY-4' FLAVANONE

3 g. d'hydroxy-2' benzyloxy-4 chalcone (26) conduisent, comme ci-dessus, à 890 mg de benzyloxy-4' flavanonol F : 188° (méthanol), rendement : 25,5 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 254 m μ (log ϵ : 3,98)
320 m μ (log ϵ : 3,52)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3455 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1685 cm⁻¹

Analyse C₂₂H₁₈O₄ Calculé % C : 76,28 H : 5,24
Trouvé % C : 76,17 H : 5,16

HYDROXY-3 DIMETHOXY-3',4' FLAVONE

1,6 g. d'hydroxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone (27), traités toujours selon la même méthode, donnent 1,2 g. de diméthoxy-3',4' flavonol F : 197°, rendement : 72 %.
Litt. : 198-200° (66).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 248 m μ
363 m μ

HYDROXY-3 DIMETHOXY-3',4' FLAVANONE

8 g. d'hydroxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone sont acétylés par l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium et fournissent 8 g. d'acétoxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone F : 90°. Litt. : 90° (77).

Ces 8 g. sont dissous dans 100 cm³ de CS₂ + 10 cm³ de chlorure de méthylène et on ajoute 1,25 cm³ de brome dans 10 cm³ de CS₂. Après 1 h. de repos, le solvant est évaporé et on obtient 11 g. du dibromure de l'acétoxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone qui sera employé tel quel par la suite.

Une partie, recristallisée dans le mélange chloroforme-hexane, fond à 162-163°

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 235 m μ (log ϵ : 4,08)
255 m μ (inflexion)
286 m μ (inflexion)

Spectre IR ν_{AcO} (KBr) : 1750 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1700 cm⁻¹

Analyse C₁₉H₁₈O₅Br₂ Calculé % C : 46,92 H : 3,73
Trouvé % C : 46,85 H : 3,67

Le dibromure (11 g.) est traité à reflux pendant 15 mn par 80 cm³ d'acétone et 20 cm³ d'eau; puis on ajoute 10 g. de carbonate de sodium dans 70 cm³ d'eau, et chauffe encore pendant 5 mn, sans chercher à isoler la bromhydrine. Le mélange réactionnel est versé sur glace, le précipité formé filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans le méthanol, ce qui donne 1,8 g. de dinéthoxy-3',4' flavanonol F : 156-158°, rendement : 27 %.

OYAMADA (75) indique 155-157° et WHEELER et coll. (14) 157-158°.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 254 m μ (log ϵ : 3,95)
282 m μ (inflexion)
321 m μ (log ϵ : 3,50)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3440 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1690 cm⁻¹

Analyse C₁₇H₁₆O₅ Calculé % C : 67,99 H : 5,37
Trouvé % C : 67,81 H : 5,45

HYDROXY-3 DIMETHOXY-4',7 FLAVANONE

Comme ci-dessus, à partir de 2 g. d'acétoxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone (29), on obtient 420 mg de diméthoxy-4',7 flavanonol F : 126°, (rendement : 23 %) identique au produit préparé par OYAMADA (75) et CAVILL et coll. (62) qui indiquent respectivement 124-126° et 130°.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 234 m μ (log ϵ : 4,29)
274 m μ (log ϵ : 4,17)
313 m μ (log ϵ : 3,83)

Spectre IR ν OH (KBr) : 3460 cm⁻¹
 ν CO (KBr) : 1680 cm⁻¹

Réaction avec Zn-HCl : violet

HYDROXY-3 DIBENZYLOXY-4',7 FLAVANONE

1 g. d'hydroxy-2' dibenzyloxy-4,4' chalcone (30) est acétylé dans l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium pour donner 1 g. d'acétoxy-2' dibenzyloxy-4,4' chalcone F : 81°.

500 mg d'acétate sont dissous dans 90 cm³ de CS₂ + 10 cm³ de chlorure de méthylène et on ajoute 170 mg de brome dans 5 cm³ de CS₂. Après 1 h. de repos, le solvant est évaporé et le résidu, traité comme précédemment, donne 97 mg d'aiguilles blanc jaunâtre F : 151° (méthanol).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 233 m μ (log ϵ : 4,40)
275 m μ (log ϵ : 4,24)
312 m μ (log ϵ : 3,80)

Spectre IR ν OH (KBr) : 3450 cm⁻¹
 ν CO (KBr) : 1680 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₂₉ H ₂₄ O ₅	Calculé %	C : 76,97	H : 5,35
		Trouvé %	C : 77,01	H : 5,39

Réaction avec Zn-HCl : violet.

HYDROXY-3 TRIMETHOXY-3',4',7 FLAVANONE (TRIMETHYLFUSTINE)

1,5 g. d'acétoxy-2' triméthoxy-3,4,4' chalcone, traités toujours de la même manière, donnent 283 mg de triméthylfustine F : 145-146° (alcool).

SHAH, JOSHI et KULKARNI (69) donnent 138-140° et OYAMADA (75) 142-143°.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 235 m μ (log ϵ : 4,31)
276 m μ (log ϵ : 4,19)
312 m μ (log ϵ : 3,82)

Spectre IR ν OH (KBr) : 3450 cm⁻¹
 ν CO (KBr) : 1680 cm⁻¹

Réaction avec Zn-HCl : violet.

HYDROXY-3 DIMETHOXY-3',7 BENZYLOXY-4' FLAVANONE

200 mg d'acétoxy-2' diméthoxy-3,4' benzyloxy-4 chalcone (32), donnent, par le même traitement, 30 mg de diméthoxy-3',7 benzyloxy-4' flavanonol F : 161° (alcool), rendement : 16 %.

Réaction avec Zn-HCl : violet.

Spectre UV bandes d'intensité décroissante :

$\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$: 232 m μ
276 m μ
310 m μ

Spectre IR ν OH (KBr) : 3460 cm⁻¹
 ν CO (KBr) : 1680 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	$C_{24}H_{22}O_6$	Calculé %	C : 70,92	H : 5,46
		Trouvé %	C : 70,87	H : 5,57

METHOXY-4' AURONE

1 g. de dibromure de 1'acétoxy-2' méthoxy-4 chalcone (25) traité d'abord par 30 cm³ d'acétone aqueuse à 80 % pendant 15 mn à reflux, puis par 30 cm³ d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 %, pendant 5 mn à reflux, donne, après dilution, filtration du précipité et recristallisation dans le mélange méthanol-benzène, 340 mg d'aiguilles jaune clair de méthoxy-4' aurone F : 138-139°, (rendement : 62 %) identique à celle préparée par HERSTEIN et von KOSTANECKI (25)

Spectre UV

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 256 m μ
345 m μ
401 m μ

METHOXY-4' FLAVONE

3,5 g. de dibromure de l'acétoxy-2' méthoxy-4 chalcone (25), dissous dans 150 cm³ d'acide acétique glacial et additionnés de 3,5 g. d'acétate d'argent, sont chauffés à reflux pendant 8 h. On laisse reposer toute la nuit, on filtre le bromure d'argent formé et évapore l'acide acétique. L'huile obtenue, triturée dans un peu de benzène, donne un solide qui, recristallisé deux fois dans l'alcool, fournit 920 mg d'aiguilles fondant à 158-160°, produit identique à la méthoxy-4' flavone préparée par von AUWERS et ANSCHÜTZ (71). Rendement : 47,5 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 255 m μ
327 m μ

FORMONONETINE (HYDROXY-7 METHOXY-4' ISOFLAVONE)

1 g. d'époxyde de dibenzyloxy-2',4' méthoxy-4 chalcone, dissous dans 20 cm³ de benzène anhydre, est traité par 1 cm³ de complexe BF₃-éther, selon SESHADRI et coll. (19). Après repos pendant 20 mn, on ajoute 100 cm³ d'éther; la solution est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur Na₂SO₄.

Elle montre une réaction rose-violet au test Zn-HCl, caractéristique des flavanonols.

L'évaporation fournit une masse orange qui est dissoute dans 25 cm³ d'acide acétique et 15 cm³ d'acide chlorhydrique; on chauffe alors 1,5 h. au bain-marie bouillant. Puis la solution est versée dans 250 cm³ d'eau, extraite à l'éther et la solution étherée, après lavage au bicarbonate de sodium, est extraite par une solution de carbonate de sodium à 10 %.

L'extrait carbonaté est acidifié et le précipité marron obtenu, recristallisé dans le méthanol, donne 180 mg de formononétine fondant à 253°, rendement : 31,5 %.

SESHADRI (19) indique 254-255°.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 249 m μ
302 m μ

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-AcONa}}$ 259 m μ
342 m μ

caractéristiques spectrales identiques aux données de la littérature (78).

0 0 0 0 0 0 0 0

○○○○

CHAPITRE IV

TRANSPOSITION ALCALINE

DES

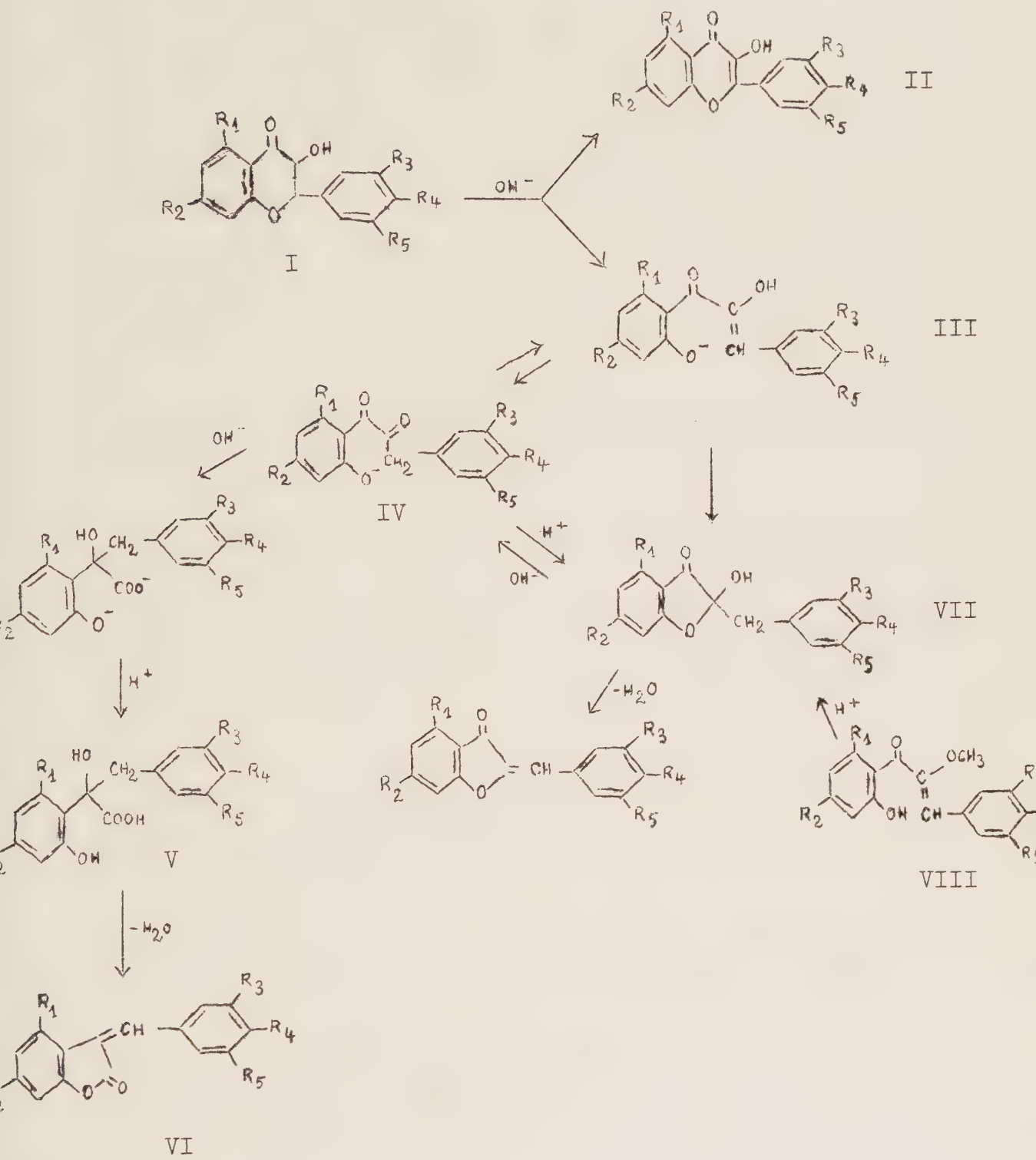
FLAVANONOLS

I - INTRODUCTION

La connaissance de la structure des flavanonols est une acquisition relativement récente. C'est en 1939, en effet, que OYAMADA (79) établit la constitution de la fustine (tétra-hydroxy-3,3',4',7 flavanone I $R_1=R_5=H$, $R_2=R_3=R_4=OH$) par traitement alcalin de son éther triméthylque (I $R_1=R_5=H$, $R_2=R_3=R_4=OCH_3$). Il put ainsi isoler le flavonol correspondant, la triméthylfisétine (II $R_1=R_5=H$, $R_2=R_3=R_4=OCH_3$), mais aussi un produit extractible par le bicarbonate de sodium, possédant la structure d'un α -hydroxy acide (V $R_1=R_5=H$, $R_2=R_3=R_4=OCH_3$) et provenant de l'ouverture de l'hétérocycle en une α -hydroxy chalcone (III) dont la forme tautomère dicétonique (IV) subit la transposition benzilique.

Cet acide (V) se déshydrate très facilement et conduit alors à la benzal-3 coumaranone-2 correspondante (VI).

Récemment, MOLHO et CHADENSON (80) ont repris ce travail et l'ont étendu au tétraméthyléther de la dihydrorobinétine (I $R_1=H$, $R_2=R_3=R_4=R_5=OCH_3$), obtenant des résultats en tous points analogues.



Mais les flavanonols de la série résorcylique ne furent pas les seuls à être soumis à un traitement alcalin. C'est ainsi qu'en série phloroglucique, immédiatement après les travaux d'OYAMADA, KOTAKE et KUBOTA (81) dans le cas de la pentaméthyl-ampélopsine (I $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=OCH_3$) et KIMURA (82) puis LINDSTEDT (83) dans celui de la diméthyl-pinobanksine (I $R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=R_4=R_5=H$), ont mis en évidence, par un traitement de quelques minutes, la formation de composés isomères des flavanonols de départ, dont ils ne purent préciser exactement la structure.

Ces substances étaient également obtenues par cyclisation acide des α -méthoxy chalcones correspondantes (VIII) et GRIPENBERG (84), (85), (86) et KUBOTA (87) montrèrent qu'elles possèdent la structure d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 (VII).

Par contre, si le chauffage en milieu alcalin est prolongé, pentaméthyl-ampélopsine et diméthyl-pinobanksine conduisent, comme en série résorcylique, aux α -hydroxy acides puis aux benzal-3 coumaranones-2.

Ultérieurement, HERGERT, COAD et LOGAN (88), en traitant la tétraméthyl-taxifoline (I $R_1=R_2=R_3=R_4=OCH_3$, $R_5=H$) pendant un temps très court, obtinrent également l'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 correspondante; le traitement prolongé leur permit d'isoler un produit jaune qu'ils pensèrent être l'aurone de déshydratation mais ENEBACK et GRIPENBERG (89) montrèrent qu'il s'agit bien, là aussi, de la benzal-3 coumaranone-2 provenant de la transposition benzilique.

Enfin, tout récemment, CHOPIN et BOUILLANT (90) ont obtenu des résultats équivalents avec la triméthyl-aromadendrine (I $R_1=R_2=R_4=OCH_3$, $R_3=R_5=H$) : isolement d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 par traitement alcalin bref, et de benzal-3 coumaranone-2 par chauffage prolongé.

Pour résumer, nous voyons donc que si le noyau A du flavanonol dérive du phloroglucinol, le traitement alcalin bref conduit toujours aux hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 et le traitement prolongé aux benzal-3 coumaranones-2.

Par contre, si ce même noyau dérive du résorcinol, le traitement alcalin conduit d'emblée aux α -hydroxy acides puis aux benzal-3 coumaranones-2, sans passer par le stade hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3.

Ces dernières années, des composés naturels de ce dernier type ont été découverts. On peut citer l'alphitonine (penta-hydroxy-2,3',4,4',6 benzyl-2 coumaranone-3) isolée par BIRCH, RITCHIE et SPEAKE (91) du bois de Alphitonia excelsa, la tétrahydroxy-2,3',4',6 benzyl-2 coumaranone-3 et son éther méthylique en 4', dont la présence dans les tannins de plusieurs espèces de Quebracho fut montrée par KING et WHITE (92) et enfin la maesopsine (tétrahydroxy-2,4,4',6 benzyl-2 coumaranone-3) extraite par JAMES, KING et MORGAN (93) et par GUISE, RITCHIE et TAYLOR (94) des bois de Maesopsis eminii et de Alphitonia whitei.

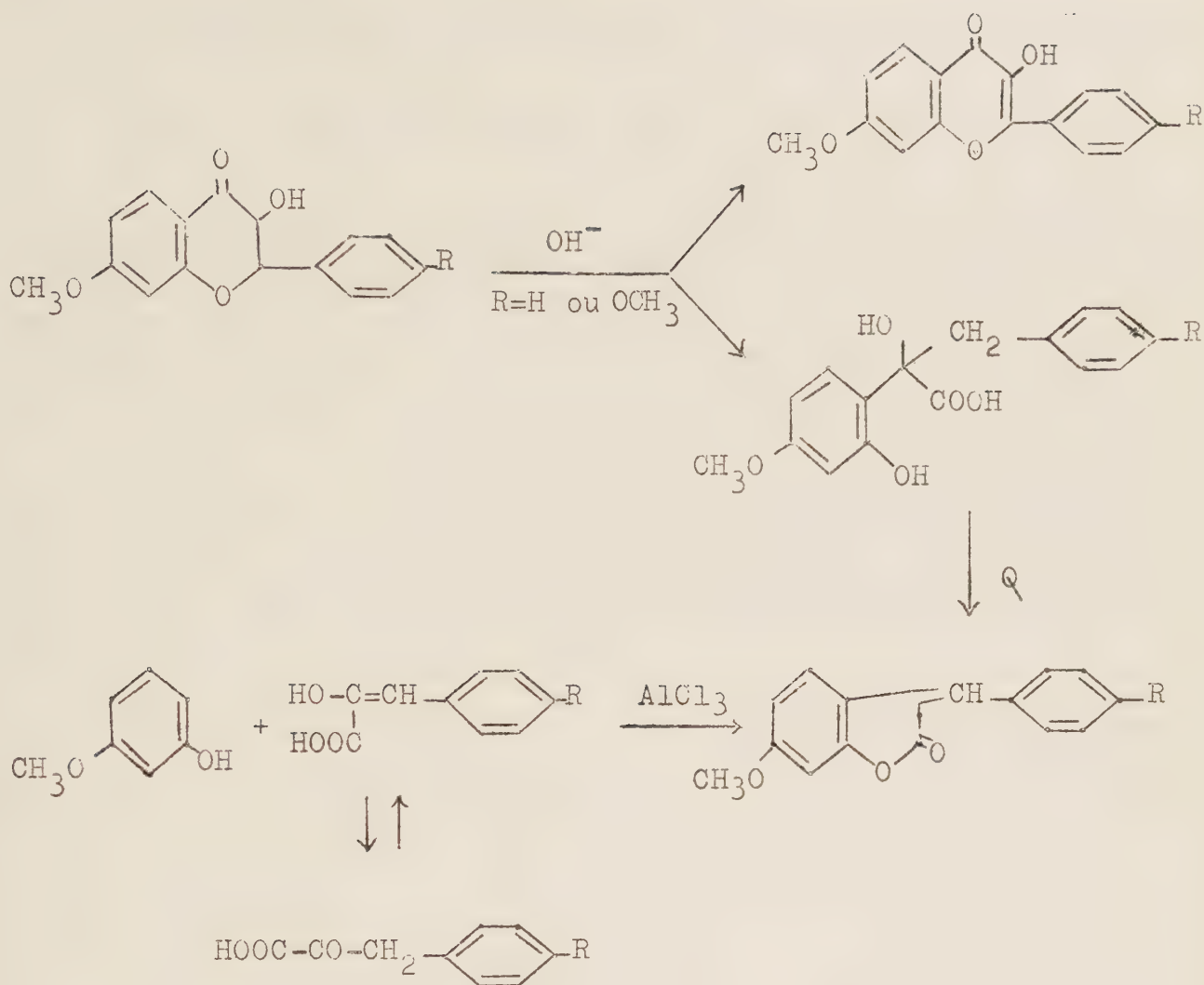
Ayant préparé, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, quelques flavanonols de la série résorcyclique, il nous a paru intéressant d'étudier leur comportement en milieu alcalin et d'étendre cette réaction aux flavanonols de la série simple (95).

II - TRANSPOSITION ALCALINE DES METHOXY-7 ET DIMETHOXY-4',7 FLAVANONOLS

Ces deux flavanonols, chauffés pendant quinze minutes dans la potasse alcoolique, nous ont conduits :

- d'une part à des produits extractibles par le bicarbonate de sodium, réagissant fortement en bleu avec FeCl_3 et absorbant à $280 \text{ m}\mu$ dans l'ultra-violet. Ils correspondent donc vraisemblablement aux deux α -hydroxy acides ($\text{V } R_1=R_3=R_4=R_5= \text{H}$, $R_2= \text{OCH}_3$ et $R_1=R_3=R_5= \text{H}$, $R_2=R_4= \text{OCH}_3$).

Par simple chauffage de quelques minutes, ils se transforment en benzal-3 coumaranones-2 correspondantes: les benzal-3 méthoxy-6 et benzal-3 diméthoxy-4',6 coumaranones-2 (identifiées par comparaison avec des échantillons de référence synthétisés par MOLHO et COILLARD (96) par condensation des acides phénylpyruvique et méthoxy-4 phénylpyruvique, avec le mono-méthyléther du résorcinol, en présence de chlorure d'aluminium).



- d'autre part, à des produits insolubles dans le bicarbonate de sodium, qui se sont révélés être les méthoxy-7 et diméthoxy-4',7 flavonols, provenant de l'oxydation spontanée en milieu alcalin des deux flavanonols mis en jeu.

Si le chauffage est réduit à trois minutes, les résultats ne sont pas modifiés et on ne peut mettre en évidence, même dans ce dernier cas, la formation d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3.

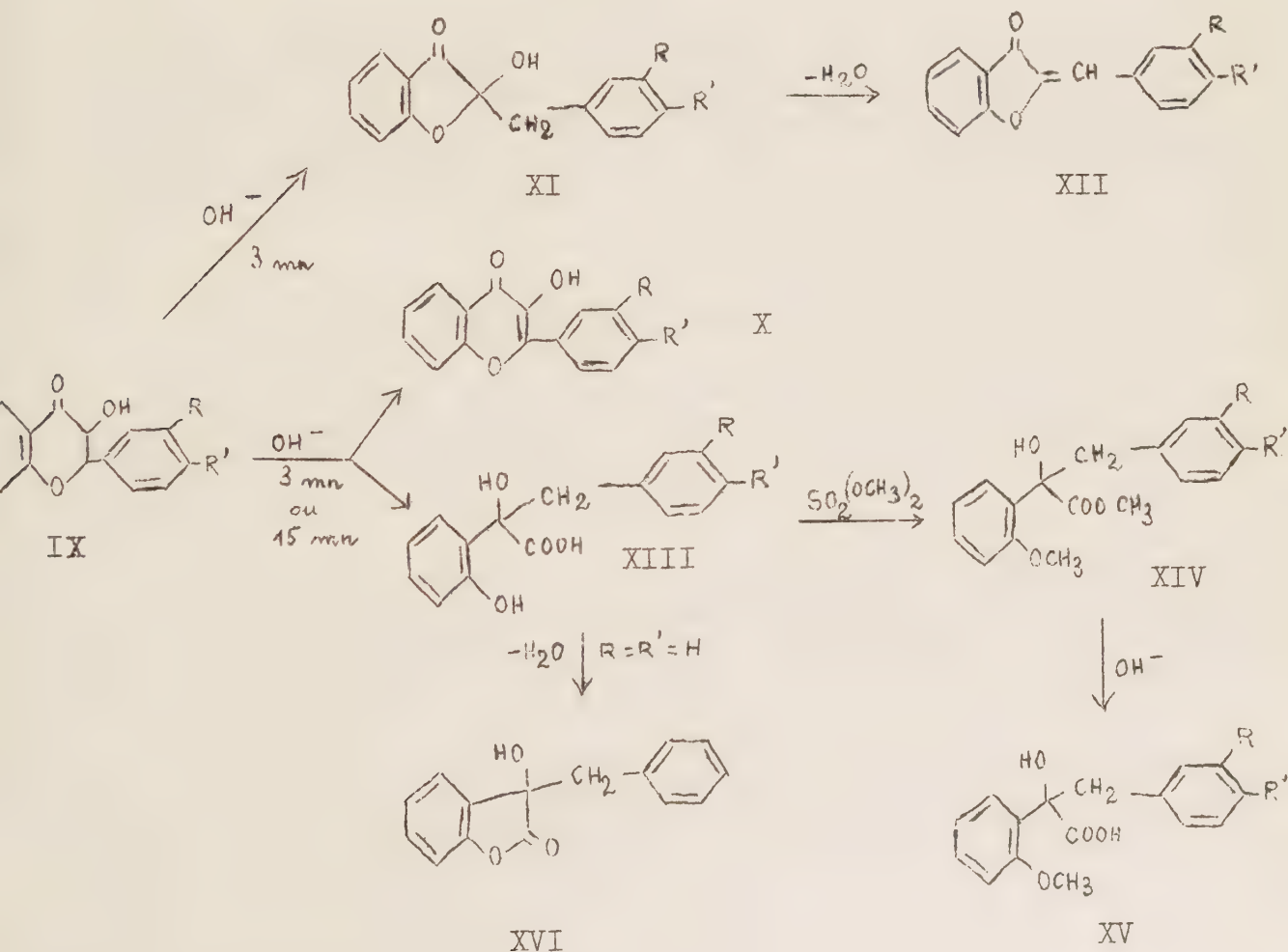
Nous voyons donc que ces deux flavanonols synthétiques se comportent tout à fait comme leurs homologues supérieurs de la série résorcylique, qui, eux, provenaient de la méthylation de produits naturels.

III - TRANSPOSITION ALCALINE DES FLAVANONOLS DE LA SERIE SIMPLE

III-1. TRAITEMENT ALCALIN BREF

Nous avons, en outre, repris l'étude de la transposition alcaline de l'hydroxy-3 flavanone (IX $R=R'=H$) pour laquelle certaines discordances existaient dans la littérature. En effet, alors que ENEBACK et GRIPENBERG (86) avaient obtenu un mélange de flavonol (X $R=R'=H$) et d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 (XI $R=R'=H$ F : 102-103°), MOLHO (97) identifia à l'hydroxy-3 benzyl-3 coumaranone-2 (XVI) le produit de même point de fusion qu'il obtint dans ces conditions.

En reprenant exactement la technique des auteurs finnois, nous avons obtenu, comme eux, le flavonol et l'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3, de caractéristiques conformes à leurs données; la déshydratation de l'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 conduit bien à la benzal-2 coumaranone-3 (XII $R=R'=H$), identifiée par comparaison avec un échantillon synthétique (98).



Mais, de plus, une fraction soluble dans le bicarbonate de sodium nous a fourni une huile incolore, absorbant à 278 m μ dans l'ultra-violet et réagissant en bleu avec FeCl₃; il s'agit de l' α -hydroxy acide correspondant (XIII R=R'=H). Ce produit donne un sel de S-benzylthiouronium F : 146°, sa méthylation par le sulfate de méthyle conduit à un dérivé diméthylé (XIV R=R'=H) F : 106-107°, dont la saponification fournit l'acide libre (XV R=R'=H) F : 182°.

Contrairement à ce qui se passe en série résorcyl-lique, cet α -hydroxy acide ne donne pas la benzal-3 coumaranone-2 par simple chauffage; des traitements déshydratants plus poussés (POCl₃-Pyridine, acide formique, etc...) nous ont conduits seulement à la lactone, l'hydroxy-3 benzyl-3 coumaranone-2 (XVI), identique au produit décrit par MOLHO (97).

Avec les méthoxy-4' et diméthoxy-3',4' flavanonols (IX R=H, R'=OCH₃ et R=R'=OCH₃), on obtient des résultats identiques, avec isolement des flavonols, des α -hydroxy acides conduisant aux dérivés diméthylés (XIV) et monométhylés (XV), et de l'hydroxy-2 méthoxy-4' benzyl-2 coumaranone-3 (XI R=H, R'=OCH₃) dans le cas du méthoxy-4' flavanonol.

En effet, nous n'avons pu obtenir que sous forme d'huile incristallisable l'hydroxy-2 diméthoxy-3',4' benzyl-2 coumaranone-3 au cours du traitement du diméthoxy-3',4' flavanonol; mais ses caractéristiques spectrales dans l'ultra-violet et l'infra-rouge correspondent bien à celles des produits homologues de la série.

III-2. TRAITEMENT ALCALIN PROLONGE

Par contre, lorsque les trois flavanonols ci-dessus sont traités pendant quinze minutes en milieu alcalin, on n'obtient plus d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 mais uniquement les flavonols et les α -hydroxy acides, en proportions sensiblement égales.

Nous avons même pu isoler, dans le cas du flavanonol simple, l' α -hydroxy acide correspondant (XIII R=R'=H) F : 68-70°, sous forme d'aiguilles, spontanément formées après acidification de la fraction soluble dans le bicarbonate de sodium.

Par simple séchage sous vide à la température ordinaire, en présence de P₂O₅, les cristaux de cet acide se déshydratent rapidement et conduisent à la lactone, l'hydroxy-3 benzyl-3 coumaranone-2 (XVI).

IV - CONCLUSION

Les méthoxy-7 et diméthoxy-4',7 flavanonols se comportent comme leurs homologues supérieurs de la série résorcylique : triméthylfustine et tétraméthylldihydrorobinéine. Ils conduisent, en effet, directement aux α -hydroxy acides de transposition benzilique, qui se déshydratent très facilement en benzal-3 coumaranones-2.

Par contre, les flavanonols de la série simple ont un comportement en milieu alcalin proche de celui des flavanonols de la série phloroglucique, puisqu'il est possible d'isoler, par traitement bref, les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 correspondantes; mais les α -hydroxy lactones formées à partir des α -hydroxy acides ne se déshydratent pas spontanément en benzal-3 coumaranones-2.

oooooooo

oooo

PARTIE EXPERIMENTALE

TRAITEMENT ALCALIN DU METHOXY-7 FLAVANONOL

30 mg de méthoxy-7 flavanonol, dissous dans 2 cm³ d'alcool et additionnés de 1 cm³ de KOH 2N, sont portés 15 mn au bain-marie bouillant. Après refroidissement, acidification et extraction à l'éther, on obtient deux fractions :

- une fraction soluble dans le bicarbonate de sodium à 5 % qui est acidifiée et extraite à l'éther. La solution étherée, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée, fournit une huile incolore, absorbant à 280 mμ dans l'UV et réagissant en bleu intense avec FeCl₃ alcoolique.

Cette huile, chauffée telle quelle pendant 3 mn au bain-marie bouillant, fournit, après recristallisation dans le méthanol, environ 8 mg de benzal-3 méthoxy-6 coumaranone-2 F : 129°, identique au produit synthétique de MOLHO et COILLARD (96).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 268 mμ
387 mμ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1770 cm⁻¹

- une fraction insoluble dans le bicarbonate de sodium, fournissant le méthoxy-7 flavonol F : 178° (alcool), identique à un échantillon de référence préparé selon CAVILL et coll. (62).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 237 mμ
254 mμ
319 mμ
340 mμ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1615 cm^{-1}

Le traitement alcalin réduit à 3 mn donne les mêmes résultats et on ne peut mettre en évidence, par chromatographie en couche mince, d'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3 (voir chapitre suivant).

TRAITEMENT ALCALIN DU DIMETHOXY-4',7 FLAVANONOL

30 mg de diméthoxy-4',7 flavanonol, comme ci-dessus, conduisent à environ 6 mg de diméthoxy-4',6 benzal-3 coumaranone-2 F : 171° (méthanol), identique à celle préparée par MOLHO et COILLARD (96).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 233 $\text{m}\mu$
255 $\text{m}\mu$
402 $\text{m}\mu$

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1750 cm^{-1}

On obtient d'autre part le diméthoxy-4',7 flavonol F : 193° (Litt. : 196-197° (99)).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 258 $\text{m}\mu$
318 $\text{m}\mu$
353 $\text{m}\mu$

TRAITEMENT ALCALIN DU FLAVANONOL SIMPLE

1) TRAITEMENT COURT

Selon la technique de ENEBÄCK et GRIPENBERG (86), Ig. de flavanonol dans 100 cm^3 de potasse alcoolique 2N est porte 5 mn au bain-marie bouillant; puis on verse la solution dans 200 cm^3 d'HCl 2N.

Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'alcool, ce qui donne 23 % de flavonol F : 166°, identifié par comparaison avec un échantillon de référence (F, UV et IR).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 241 m μ
307 m μ
345 m μ

On chasse alors une partie de l'alcool du filtrat et extrait à l'éther; on obtient ainsi deux fractions :

- une fraction soluble dans le bicarbonate de sodium à 5 %, qui, après traitement habituel, fournit 23 % d' α -hydroxy acide en huile incolore.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 278 m μ

Spectre IR pris entre 2 lames de NaCl :
 ν_{CO} : 1725 cm⁻¹

Cet acide donne un sel de S-benzylthiouronium F: 146°

Analyse C₂₃H₂₄O₄N₂S Calculé % C : 65,08 H: 5,70 N:6,60
Trouvé % C : 63,98 H: 5,71 N:6,72

La méthylation par le sulfate de méthyle dans l'acétone en présence de carbonate de potassium donne le dérivé diméthylé F : 106-107° (alcool),

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 272 m μ (log ϵ : 3,24)
277 m μ (log ϵ : 3,21)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1750 cm⁻¹

Analyse $C_{17}H_{18}O_4$ Calculé % C : 71,31 H : 6,34
 Trouvé % C : 71,50 H : 6,25

dont la saponification par la potasse alcoolique
fournit l'acide libre F : 182°.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$: 272 m μ (log ϵ : 3,27)
 277 m μ (log ϵ : 3,24)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1680 et 1725 cm⁻¹

Analyse $C_{16}H_{16}O_4$ Calculé % C : 70,57 H : 5,92
 Trouvé % C : 70,43 H : 5,88

Ces deux dérivés ne réagissent plus avec FeCl₃ alcoolique.

- une fraction soluble dans la soude 2N, qui, après acidification, filtration du précipité et recristallisation dans le mélange benzène-hexane, donne environ 40 % d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 F : 102-103°; (voir la description dans le chapitre suivant).

La déshydratation par H₂SO₄ concentré conduit à l'aurone (benzal-2 coumaranone-3 F : 109°, identifiée par comparaison à un échantillon de référence synthétisé suivant (98).

Spectre UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$: 245 m μ
 256 m μ
 319 m μ
 378 m μ

2) TRAITEMENT PROLONGE

1 g. de flavanonol dissous dans 30 cm³ d'alcool et 20 cm³ de KOH 2N est porté 15 mn au bain-marie bouillant. Après refroidissement et acidification, on extrait à l'éther et obtient deux fractions :

- la fraction soluble dans le bicarbonate de sodium donne, après acidification, 400 mg d'aiguilles blanches, F : 68-70°, d' α -hydroxy acide.

Ces cristaux, séchés sous vide à température ordinaire en présence de P_2O_5 , se déshydratent et conduisent à l'hydroxy-3 benzyl-3 coumaranone-2

F : 101°, identique au produit décrit par MOLHO (97).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 278 m μ

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3300 cm^{-1}

 ν_{CO} (KBr) : 1800 cm^{-1}

Analyse $C_{15}H_{12}O_3$ Calculé % C : 74,99 H : 5,03

Trouvé % C : 74,46 H : 4,95

- la fraction insoluble dans le bicarbonate de sodium fournit, après lavage à l'eau, séchage sur Na_2SO_4 et évaporation, 400 mg de flavonol.

La chromatographie en couche mince permet de montrer qu'il n'existe aucune trace d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 après ce traitement.

TRANSPPOSITION ALCALINE DU METHOXY-4' FLAVANONOL

- 385 mg d' α -hydroxy acide en huile incolore, réagissant en bleu intense avec FeCl_3 ;

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 278 $\text{m}\mu$

La méthylation fournit le dérivé diméthylé F : 133° (alcool),

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 275 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,50)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm^{-1}
 ν_{CO} (KBr) : 1750 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Calculé % C : 68,34 H : 6,37
 Trouvé % C : 68,34 H : 6,31

dont la saponification conduit à l'acide libre
F : 159° (alcool).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 275 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,50)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm^{-1}
 ν_{CO} (KBr) : 1680 et 1725 cm^{-1}

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ Calculé % C : 67,54 H : 6,00
 Trouvé % C : 67,26 H : 5,97

- 190 mg d'hydroxy-2 méthoxy-4' benzyl-2 coumaranone-3
F : 120° (voir description dans le chapitre suivant).
La déshydratation par H_2SO_4 concentré donne la méthoxy-4' aurone, identique à celle préparée par
HERSTEIN et von KOSTANECKI (25) et décrite dans le
chapitre précédent.

2) TRAITEMENT PROLONGE

1 g. de méthoxy-4' flavanonol traité pendant 15 mn comme précédemment donne :

- 646 mg d' α -hydroxy acide.
- 296 mg de méthoxy-4' flavanol.

Là encore, pas de trace d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 correspondante.

TRANSPOSITION ALCALINE DU DIMETHOXY-3',4' FLAVANONOL

1) TRAITEMENT COURT

La même technique appliquée à 1 g. de diméthoxy-3',4' flavanonol nous conduit à :

- 235 mg de diméthoxy-3',4' flavanol F : 196°, identique à celui préparé par action de l'eau oxygénée alcaline sur l'hydroxy-2' diméthoxy-3,4 chalcone selon (66) (F, UV et IR, voir chapitre précédent).
- 275 mg d' α -hydroxy acide, huile incolore, donnant la coloration bleue avec FeCl_3 .

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 278 m μ

La méthylation fournit le dérivé diméthylé F : 129° (alcool).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 278 m μ (log ϵ : 3,62)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm^{-1}
 ν_{CO} (KBr) : 1740 cm^{-1}

Analyse $C_{19}H_{22}O_6$ Calculé % C : 65,88 H : 6,40
Trouvé % C : 65,72 H : 6,59

La saponification de ce dernier dérivé conduit à l'acide libre F : 179° (alcool).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 278 m μ (log ϵ : 3,61)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm^{-1}
 ν_{CO} (KBr) : 1680 et 1730 cm^{-1}

Analyse $C_{18}H_{20}O_6$ Calculé % C : 65,05 H : 6,07
Trouvé % C : 65,21 H : 5,96

- une huile incolore (365 mg), possédant les caractéristiques spectrales des hydroxy-2 benzyl-2 coumarones-3 signalées ci-dessus et qui est vraisemblablement l'hydroxy-2 diméthoxy-3',4' benzyl-2 coumarone-3; nous n'avons pu malheureusement la cristalliser.

2) TRAITEMENT PROLONGE

Le traitement alcalin, prolongé 15 mn, fournit, comme dans les deux cas précédents, des proportions sensiblement équivalentes de diméthoxy-3',4' flavonol et d' α -hydroxy acide; rendement : 45 % pour chaque produit.

oooooooo
oooo

CHAPITRE V

PASSAGE DES EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

AUX

HYDROXY-2 BENZYL-2 COUMARANONES-3

I - INTRODUCTION

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que la transposition alcaline des flavanonols phlorogluciques conduit à leurs isomères : les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 et que ces dernières peuvent être également obtenues par cyclisation acide des α -méthoxy chalcones correspondantes.

Cependant, si les flavanonols résorcyliques conduisent directement, par ce traitement alcalin, aux benzal-3 coumaranones-2, CAVILL et coll. (62) ont pu, par cyclisation acide de l'hydroxy-2' diméthoxy-4', α chalcone, obtenir le méthoxy-7 flavanonol et non l'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3.

D'autre part, GROVER, JAIN et SESHADRI (102) ont, tout récemment, préparé des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 par condensation de dihydroxy- ω ,2 acétophénones avec les arylaldéhydes. Mais les produits qu'ils obtiennent en série résorcylique présentent des caractéristiques spectrales tout à fait différentes de celles observées par KING et WHITE (92) pour les composés naturels qu'ils ont isolés.

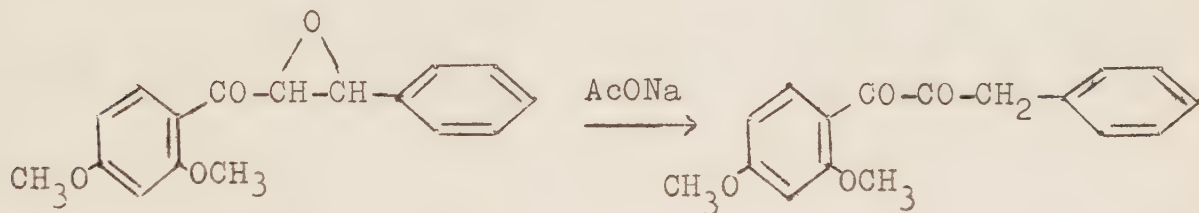
Comme à l'heure actuelle il est admis que le mécanisme de formation des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 passe par le stade d'une α -dicétone (voir chapitre précédent), il nous a semblé intéressant de reprendre les anciens travaux de JÖRLANDER (103) et ceux plus récents de BAKER et ROBINSON (38) afin de transformer nos époxydes de benzyloxy-2' chalcones en α -dicétones, ce qui nous a permis, par débenzylation de ces dernières, d'accéder aux hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3.

Nous avons en outre observé que le même traitement débenzylant effectué sur les benzyloxy-2' α -méthoxy chalcones conduit aussi aux mêmes hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3.

II - ISOMERISATION DES EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES EN α -DICETONES

II-I CAS DU PHENYLE LATERAL NON SUBSTITUE

BAKER et ROBINSON (38) avaient transformé l'époxyde de diméthoxy-2',4' chalcone en α -dicétone par action de l'acétate de sodium dans l'acide acétique :

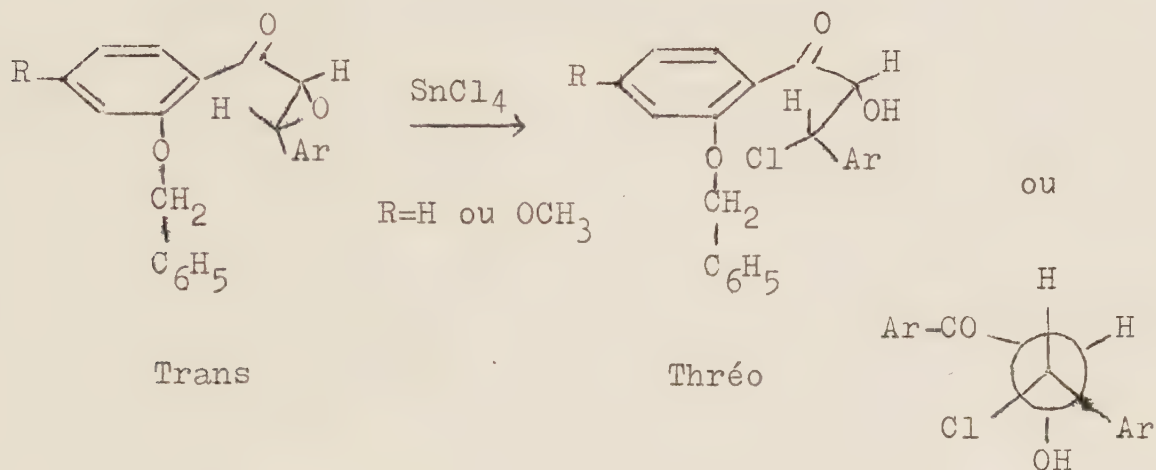


Appliquant cette méthode aux époxydes de benzyloxy-2' et benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcones, nous n'avons pu obtenir les α -dicétones, les époxydes étant récupérés inchangés.

.. Cependant, HOUSE (104), reprenant le travail de JÖRLANDER (103), avait transformé l'époxyde trans de benzalacétophénone en α -dicétone, d'abord par action du chlorure stannique conduisant à la chlorhydrine, puis par traitement de cette dernière par l'acétate de sodium.

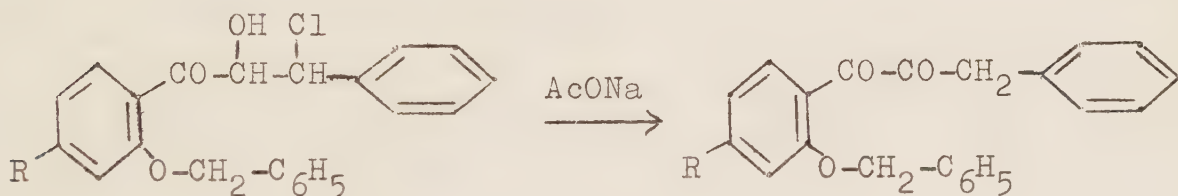
De même, BOGNAR et STEFANOVSKY (17) obtiennent la (benzyloxy-2 phényl)-1 hydroxy-2 chloro-3 phényl-3 propanone-I.

D'une façon analogue, nous avons obtenu les chlorhydrines correspondantes des époxydes de benzyloxy-2' et benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcones :



Elles doivent avoir, d'après HOUSE (104), l'hydroxyle en position α et le chlore en β , et posséder une configuration thréo, l'action du chlorure stannique sur l'époxyde trans se faisant avec rétention de configuration.

Le traitement par l'acétate de sodium prouve qu'il en est bien ainsi. En effet, on observe alors une facile élimination d'acide chlorhydrique avec formation des α -dicétones :



I $\text{R} = \text{H}$

II $\text{R} = \text{OCH}_3$

Si la configuration était érythro, on obtiendrait les époxydes, et si le groupement hydroxyle était en β , on obtiendrait les β -dicétones.

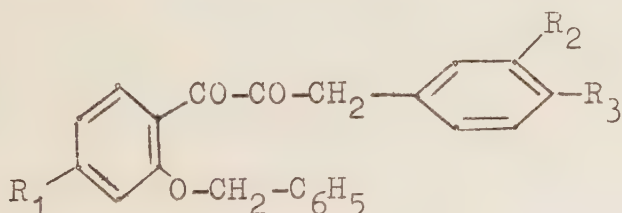
Ces deux α -dicétones ont été caractérisées :

- par l'obtention des quinoxalines correspondantes, par condensation avec l'ortho-phénylène diamine.
- par la transposition benzilique, conduisant aux α -hydroxy acides, caractérisés par leurs propriétés spectrales, analogues à celles observées dans le chapitre précédent.
- par leurs caractéristiques spectrales, dans l'ultra-violet et, en particulier, dans l'infra-rouge : elles possèdent deux bandes d'absorption dues aux groupements carbonyles dans les régions $1710-1720\text{ cm}^{-1}$ et $1650-1660\text{ cm}^{-1}$, en accord avec les observations de HOUSE (6).
- d'autre part, le spectre de RMN réalisé sur la (benzyloxy-2 méthoxy-4 phényl)-1 phényl-3 propanedione-1,2 confirme pleinement la structure d' α -dicétone : on n'observe pas de bande hydroxyle mais uniquement deux bandes $\delta = 3,82\text{ ppm}$ et $\delta = 4,93\text{ ppm}$, dues, respectivement, aux groupements $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ et $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, ce qui montre que ce composé n'est pas énoлизé, même partiellement.

II-2 CAS DU PHENYLE LATERAL SUBSTITUE

Lorsque le phényle latéral des époxydes de benzyloxy-2' chalcones est substitué par des restes alcoxy, l'action du chlorure stannique conduit à des mélanges se révélant très complexes en chromatographie en couche mince.

Mais, par contre, le traitement par l'acétate de sodium dans l'acide acétique permet alors d'obtenir directement les α -dicétones. Nous avons ainsi préparé les produits suivants :



III : $R_1=R_2=H$, $R_3=OCH_3$

IV : $R_1=R_3=OCH_3$, $R_2=H$

V : $R_1=OCH_3$, $R_2=H$, $R_3=O-CH_2-C_6H_5$

VI : $R_1=R_2=R_3=OCH_3$

Cependant, après traitement des époxydes de benzyloxy-2' diméthoxy-3,4, de dibenzyloxy-2',4, de dibenzyloxy-2',4 méthoxy-3 et de dibenzyloxy-2',4 diméthoxy-3,4' chalcones, nous n'avons pu isoler les α -dicétones correspondantes, les huiles obtenues s'étant révélées incristallisables.

II-3 DISCUSSION

On retrouve, dans l'isomérisation des époxydes de benzyloxy-2' chalcones en α -dicétones, la même importance des substituants sur le phényle latéral que dans le cas du traitement acide :

- Si le phényle latéral n'est pas substitué, l'acétate de sodium ne peut ouvrir la liaison époxyde, la densité électronique du carbone β étant trop faible pour que cette liaison soit rompue.
- par contre, si ce noyau est substitué par des restes alcoxy, la densité électronique du carbone β est renforcée et la liaison époxyde peut s'ouvrir.
- Si l'action du chlorure stannique sur ces mêmes époxydes substitués sur le noyau B fournit des mélanges complexes, c'est que ce réactif est vraisemblablement assez acide pour débenzyler, et peut-être déméthylér, sur les positions 3,4 et 5.

III - PASSAGE DES α -DICETONES AUX HYDROXY-2 BENZYL-2 COUMARANONES-3

III-1 TRAITEMENT ACIDE

A partir des α -dicétones ainsi préparées, on pouvait s'attendre à obtenir les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 par débenzylation en 2'. C'est ce que nous avons observé, et l'action de l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique nous a conduits :

- à 1'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 non substituée, F : 104°, identique au produit de la transposition alcaline de 1'hydroxy-3 flavanone (86); on peut aussi l'obtenir par le même traitement acide de la chlorhydrine, ce qui confirme encore la configuration thréo de cette dernière.
- à 1'hydroxy-2 méthoxy-4' benzyl-2 coumaranone-3, F : 120°, identique au produit de la transposition alcaline de 1'hydroxy-3 méthoxy-4' flavanone.
- à 1'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3, F : 120°, identifiée par sa déshydratation en aurone correspondante; on peut aussi l'obtenir par ce même traitement sur la chlorhydrine.

Ce composé, porté pendant trois minutes au bain-marie bouillant dans la potasse alcoolique, conduit quantitativement à la méthoxy-6 benzal-3 coumaranone-2, ce qui confirme le fait du non isolement de 1'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 lors du traitement alcalin du méthoxy-7 flavanonol.

- à 1'hydroxy-2 diméthoxy-4',6 benzyl-2 coumaranone-3, F : 111°, également identifiée par sa déshydratation en aurone.

Par contre, la (benzyloxy-2 méthoxy-4 phényl)-1 (benzyloxy-4 phényl)-3 propanedione-1,2 nous a fourni vraisemblablement un mélange d'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyloxy-4' et de dihydroxy-2,4' méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3, que nous n'avons pu séparer par cristallisation fractionnée ou par chromatographie sur colonne d'alumine.

De même, la (benzyloxy-2 méthoxy-4 phényl)-1 (diméthoxy-3,4 phényl)-3 propanedione-1,2 nous a conduits à des produits rouges, solides, très peu solubles dans les solvants organiques et dont le point de fusion est très élevé : plus de 200°.

Des traitements acides moins prolongés ou moins violents et l'action du chlorure d'aluminium dans l'éther ont abouti au même échec.

III-2 HYDROGENOLYSE

Comme pour les époxydes de benzyloxy-2' chalcones, nous avons également essayé d'éliminer le groupement benzyle protecteur par hydrogénolyse catalytique.

Ce traitement, appliqué à la (benzyloxy-2 méthoxy-4 phényl)-1 phényl-3 propanedione-1,2, nous a bien fourni, après passage sur alumine, l'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3 avec un excellent rendement, à côté d'une petite fraction d'un produit réagissant en rouge avec FeCl_3 , dont la faible quantité n'a pas permis l'identification.

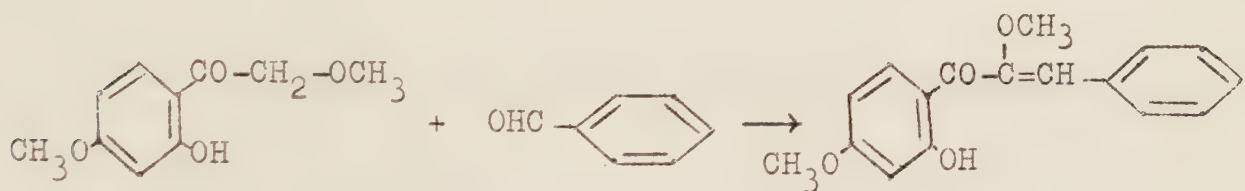
Comme le traitement acide avait échoué sur la (benzyloxy-2 méthoxy-4 phényl)-1 (diméthoxy-3,4 phényl)-3 propanedione-1,2, nous avons essayé l'hydrogénolyse. Mais, après séparation sur couche mince de gel de silice, la fraction correspondant à l'hydroxy-2 triméthoxy-3',4',6 benzyl-2 coumaranone-3 attendue ne fournit qu'une huile incristallisable, dont les caractéristiques spectrales concordent cependant parfaitement avec celles des composés analogues de la même série.

IV - SYNTHÈSE DES HYDROXY-2 BENZYL-2 COUMARANONES-3 A PARTIR DES BENZYLOXY-2' α -METHOXY CHALCONES

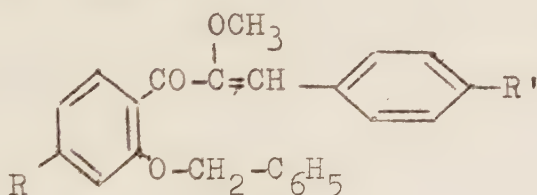
IV-1 INTRODUCTION

La préparation par CAVILL et coll. (62) du méthoxy-7 flavanonol à partir de l'hydroxy-2' méthoxy-4' α -méthoxy chalcone par traitement par l'acide chlorhydrique dans le méthanol, nous avait fait espérer réaliser ainsi la synthèse des flavanonols de la série résorcylique.

Ces auteurs préparaient cette chalcone par condensation en milieu alcalin du benzaldéhyde et de l'hydroxy-2 diméthoxy- ω ,4 acétophénone :



Mais il nous a été impossible de reproduire cette synthèse et, supposant que l'hydroxyle libre en 2 de l'acétophénone gênait la condensation, nous avons bloqué ce groupement par benzylation. Dans ces conditions, la condensation s'effectue avec de bons rendements et, en collaboration avec CHADENSON, nous avons pu accéder à la benzyloxy-2' diméthoxy- α ,4' chalcone, puis aux dibenzyloxy-2',4'-méthoxy et benzyloxy-2' triméthoxy- α ,4,4' chalcones :



R = OCH₃, R' = H; F : 95-96°

R = O-CH₂-C₆H₅, R' = H; F : 120°

R = R' = OCH₃; F : 92-93°

Soumettant alors la benzyloxy-2' diméthoxy- α ,4' chalcone au traitement chlorhydrique suivant CAVILL (62), nous espérons éliminer le groupement benzyle et obtenir, par l'intermédiaire de l'hydroxy-2' chalcone correspondante, l'hydroxy-3 méthoxy-7 flavanone.

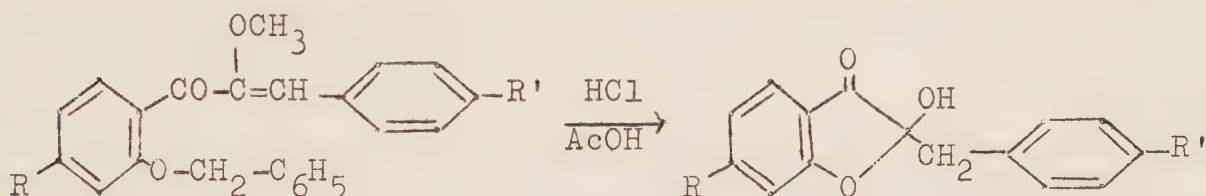
En réalité, nous avons obtenu l' α -dicétone, la (benzyloxy-2 méthoxy-4 phényl)-1 phényl-3 propanedione-1,2, déjà signalée précédemment.

Contrairement à notre attente, l'éther méthylique de l'énol est donc plus fragile que l'éther benzylique du phénol.

IV-2 OBTENTION DES HYDROXY-2 BENZYL-2 COUMARANONES-3

Par contre, l'action de l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique élimine également le groupement benzyle et on obtient alors l'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3.

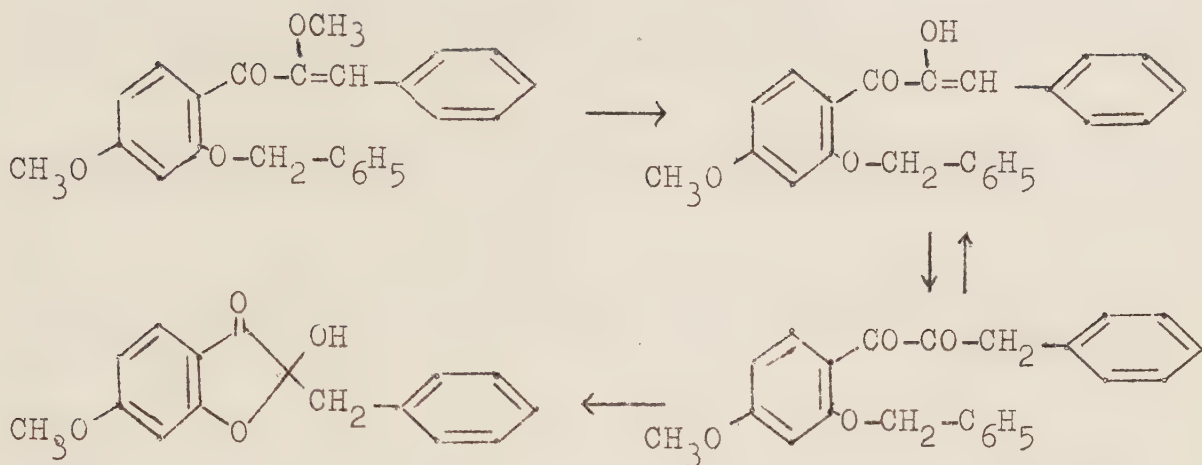
De même, à partir de la benzyloxy-2' triméthoxy- α , 4,4' chalcone, on est conduit à l'hydroxy-2 diméthoxy-4',6 benzyl-2 coumaranone-3, et, à partir de la dibenzyloxy-2',4' α -méthoxy chalcone, à la dihydroxy-2,6 benzyl-2 coumaranone-3 :



Nous avons également essayé de préparer par cette voie l'hydroxy-2 triméthoxy-3',4',6 benzyl-2 coumaranone-3. Mais là encore, ce fut un échec, tout comme dans la méthode précédente : la condensation de la benzyloxy-2 diméthoxy- ω ,4 acétophénone avec l'aldéhyde vératrique ne conduit qu'à une huile incristallisable, et le traitement acide, effectué sur cette dernière, nous a fourni les mêmes produits rouges insolubles et à haut point de fusion.

IV-3 MECANISME ET DISCUSSION

Comme on isole l' α -dicétone par traitement chlorhydrique dans le méthanol de l' α -méthoxy chalcone, on peut envisager le mécanisme suivant :



- d'abord formation de la dicétone par déméthylation en α
- puis débenzylation, avec obtention d'une α -dicétone ortho hydroxylée qui se cyclise immédiatement en hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3.

Le comportement de ces benzyloxy-2' α -méthoxy chalcones est donc analogue à celui des hydroxy-2' α -méthoxy chalcones de la série phloroglucique qui, nous l'avons dit dans le chapitre précédent, fournissent les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 par cyclisation acide.

De plus, ces résultats ne vont pas à l'encontre de ceux de CAVILL et coll. (62), puisque la réaction suit un cours différent, sans jamais passer par le stade de l'hydroxy-2' α -méthoxy chalcone préparée par ces auteurs.

V - ETUDE SPECTRALE ET DISCUSSION DES RESULTATS

V-1 ETUDE SPECTRALE

En série simple, les spectres d'absorption dans l'UV des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 présentent deux pics à 256 et 336 m μ , valeurs identiques à celles données par GRIPENBERG (86).

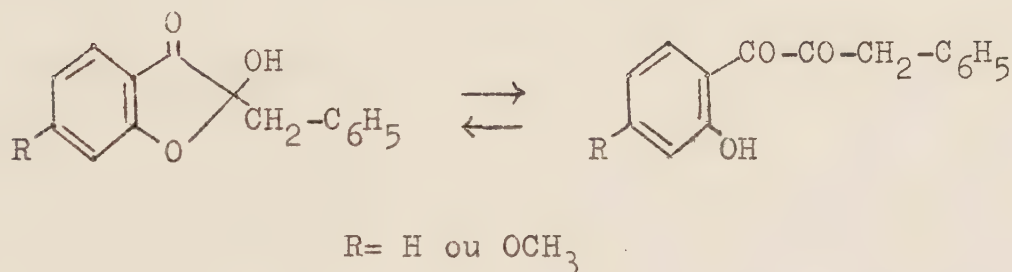
Dans l'IR, la fréquence d'absorption du carbonyle est à 1710 cm $^{-1}$.

En série résorcylique, les spectres UV montrent trois bandes d'intensité décroissante vers 235, 275 et 325 m μ et les fréquences d'absorption du carbonyle se situent toutes à 1690 cm⁻¹.

Par contre, en série phloroglucique, les spectres UV présentent un maximum unique à 290 m μ et la fréquence d'absorption du carbonyle est à 1680 cm⁻¹.

L'addition de soude à la solution alcoolique de ces composés provoque un effet bathochrome important dans l'UV, montrant l'apparition d'une conjugaison, due probablement à l'ouverture en α -dicétone.

La comparaison des spectres de RMN dans le chloroforme des premiers termes de ces trois séries a permis de mettre en évidence dans les deux premières, un dédoublement de la bande hydroxyle, correspondant vraisemblablement à un équilibre de tautométrie entre les formes cyclique et ouverte :



En série phloroglucique, la bande hydroxyle est à δ = 3,68 ppm. En série simple, les bandes hydroxyles (δ = 3,93 et 4,13 ppm) présentent un rapport d'intensité de 4 à 1, alors qu'en série résorcylique (δ = 3,91 et 4,14 ppm) ce rapport est de 3 à 2, mettant en évidence un pourcentage de forme ouverte supérieur dans ce dernier cas (40 % contre 20 %).

La confirmation de cet équilibre de tautométrie est apportée par la chromatographie en couche mince : alors que dans le solvant benzène-acétate d'éthyle (80-20) on n'observe qu'une seule tache, dans le chloroforme, par contre, on voit apparaître une nouvelle tache, réagissant en brun avec FeCl₃ et qui doit correspondre, pour les deux séries, aux formes ouvertes.

De plus, les solutions de ces composés dans le chloroforme sont jaunes, et leurs spectres UV dans ce même solvant présentent une intensité de la bande à 336 (série simple) ou 325 m μ (série résorcylique) supérieure à celle observée dans le cas où ces spectres sont pris dans l'alcool.

V-2 DISCUSSION

En série simple, les résultats obtenus sont parfaitement en accord avec ceux de GRIPENBERG (86) pour l'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3 non substituée.

En série résorcylique, ils sont analogues à ceux de KING, WHITE et HUGUES (92) pour les produits naturels isolés des tannins de Quebracho : la tetrahydroxy-2,3',4',6 benzyl-2 coumaranone-3 et son éther méthyllique en 4'.

Il paraît alors très probable que les substances préparées par GROVER, JAIN et SESHADRI (102) en condensant la dihydroxy- ω ,2 méthoxy-4 acétophénone avec les aldéhydes anisique et vératrique, et qui présentent un maximum d'absorption unique à 290 m μ dans l'UV, ne sont pas les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 attendues par ces auteurs.

VI - CONCLUSION

Au cours de ce chapitre, nous avons montré que les époxydes de benzyloxy-2' chalcones peuvent conduire, par l'intermédiaire des α -dicétones, aux hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3, apportant ainsi une preuve à l'hypothèse selon laquelle ces dernières sont en équilibre avec les α -dicétones en milieu alcalin.

Certaines de ces hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 peuvent être également obtenues à partir des benzyloxy-2' α -méthoxy chalcones, mettant en évidence un comportement voisin de celles-ci avec celui des hydroxy-2' α -méthoxy chalcones dérivées du phloroglucinol.

oooooooo
oooo

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 228 m μ (log ϵ : 4,24)
272 m μ (log ϵ : 4,04)
305 m μ (log ϵ : 3,89)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3450 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1660 cm⁻¹

Analyse C₂₃H₂₁O₄Cl Calculé % C : 69,60 H : 5,33
 Trouvé % C : 69,58 H : 5,40

(BENZYLOXY-2 PHENYL)-1 PHENYL-3 PROPANEDIONE-1,2

A 1 g. de chlorhydrine de l'époxyde de benzyloxy-2' chalcone, on ajoute 2 g. d'acétate de sodium fondu et 50 cm³ d'alcool. On chauffe à reflux pendant 2 h., on verse dans 250 cm³ d'eau et on extrait à l'éther.

La solution étherée, après lavage à l'eau et séchage sur Na₂SO₄, est évaporée. Le résidu obtenu, après recristallisation dans l'alcool, donne 530 mg de cristaux jaune clair F : 74°, rendement : 60 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 259 m μ (log ϵ : 3,77)
324 m μ (log ϵ : 3,47)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 378 m μ (log ϵ : 3,96)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1660 et 1710 cm⁻¹

Analyse C₂₂H₁₈O₃ Calculé % C : 79,98 H : 5,49
 Trouvé % C : 79,87 H : 5,47

Par condensation avec l'orthophénylène diamine, on obtient la quinoxaline F : 76°.

Analyse $C_{28}H_{22}ON_2$. Calculé % C: 83,55 H: 5,51 N: 6,96
Trouvé % C: 82,89 H: 5,29 N: 6,83

Par chauffage dans la potasse alcoolique, pendant 1 h. au bain-marie bouillant, on obtient environ 20 % d'un produit extractible par le bicarbonate de sodium F : 131°

Spectre UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$: 272 m μ
277 m μ

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm $^{-1}$
 ν_{CO} (KBr) : 1680 et 1710 cm $^{-1}$

Nous n'avons pu obtenir un échantillon d'analyse suffisamment pur de ce produit qui est très vraisemblablement l'acide α -hydroxy α -(benzyloxy-2 phényl) β -phényl propionique.

(BENZYLOXY-2 METHOXY-4 PHENYL)-1 PHENYL-3 PROPANEDIONE-1,2

Comme décrit plus haut, 1 g. de chlorhydrine de l'époxyde de benzyloxy-2' méthoxy-4' chalcone conduit à 565 mg de cristaux jaune clair F : 86° (alcool), rendement : 62 %.

On obtient le même produit avec un rendement voisin, en traitant pendant 6 h. à reflux 1 g. de benzyloxy-2' diméthoxy- α ,4' chalcone dans 100 cm 3 de méthanol additionnés de 20 cm 3 d'eau et de 10 cm 3 d'acide chlorhydrique concentré.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$: 233 m μ (log ϵ : 4,07)
280 m μ (log ϵ : 3,96)
319 m μ (log ϵ : 3,93)

$\lambda_{\max}^{EtOH-NaOH}$: 379 m μ (log ϵ : 3,92)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 et 1720 cm $^{-1}$

Analyse $C_{23}H_{20}O_4$ Calculé % C : 76,65 H : 5,59
Trouvé % C : 76,60 H : 5,69

La condensation avec l'orthophénylène diamine fournit la quinoxaline F : 110°.

Analyse $C_{29}H_{24}O_2N_2$ Calculé % C : 80,13 H : 5,59 N : 6,48
Trouvé % C : 80,24 H : 5,74 N : 6,30

Le chauffage pendant 1 h. dans la potasse alcoolique, au bain-marie bouillant, donne 60 % d'acide α -hydroxy α -(benzyloxy-2 méthoxy-4 phényl) β phényl propionique, F : 127°.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$: 278 m μ
283 m μ

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3500 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1680 et 1725 cm⁻¹

Analyse $C_{23}H_{22}O_5$ Calculé % C : 73,00 H : 5,86
Trouvé % C : 72,71 H : 5,79

(BENZYLOXY-2 PHENYL)-1 (METHOXY-4 PHENYL)-3 PROPANEDIONE-1,2

A 1 g. d'époxyde de benzyloxy-2' méthoxy-4 chalcone, on ajoute 2 g. d'acétate de sodium fondu et 10 cm³ d'acide acétique glacial. Après 2 h. de reflux, on verse sur glace et on extrait à l'éther.

La solution étherée est lavée au bicarbonate puis à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée. Le résidu obtenu, recristallisé dans l'alcool, fournit 620 mg de cristaux jaune clair F : 98°, rendement : 62 %.

Spectre UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$: 259 m μ (log ϵ : 3,88)
323 m μ (log ϵ : 3,55)

$\lambda_{\max}^{EtOH-NaOH}$: 381 m μ (log ϵ : 4,11)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1660 et 1710 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4$	Calculé %	C : 76,65	H : 5,59
		Trouvé %	C : 76,51	H : 5,66

(BENZYLOXY-2 METHOXY-4 PHENYL)-1 (METHOXY-4 PHENYL)-3
PROPANEDIONE-1,2

1 g. d'époxyde de benzyloxy-2' diméthoxy-4,4' chalcone conduit, comme ci-dessus, à 590 mg de cristaux jaune clair F : 92°, rendement : 59 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 228 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,22)
280 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,97)
320 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,89)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 379 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,87)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1630 et 1710 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5$	Calculé %	C : 73,83	H : 5,68
		Trouvé %	C : 73,91	H : 5,65

(BENZYLOXY-2 METHOXY-4 PHENYL)-1 (BENZYLOXY-4 PHENYL)-3
PROPANEDIONE-1,2

La même méthode, à partir de 1 g. d'époxyde de dibenzyloxy-2',4 méthoxy-4' chalcone, permet d'obtenir 540 mg de paillettes jaune clair F : 125° (alcool), rendement: 54 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 228 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,42)
280 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,00)
317 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,89)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 383 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,97)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1640 et 1710 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_5$	Calculé %	C : 77,23	H : 5,62
		Trouvé %	C : 76,89	H : 5,54

(BENZYLOXY-2 METHOXY-4 PHENYL)-1 (DIMETHOXY-3,4 PHENYL)-3
PROPANEDIONE-1,2

De la même manière, 1 g. d'époxyde de benzyloxy-2' triméthoxy-3,4,4' chalcone fournit 560 mg de cristaux jaune clair F : 79° (alcool), rendement : 56 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 232 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,23)
280 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,04)
319 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,91)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 389 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,05)

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1640 et 1700 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_6$	Calculé %	C : 71,41	H : 5,75
		Trouvé %	C : 71,47	H : 5,64

BENZYLOXY-2 DIMETHOXY- ω ,4 ACETOPHENONE

L' ω -méthoxy résacétophénone (5,5 g.), préparée par condensation de Hoesch du méthoxy acétonitrile sur la résorcine suivant (105), est d'abord méthylée par le sulfate de méthyle pour donner l'hydroxy-2 diméthoxy- ω ,4 acétophénone (4,1 g., rendement : 70 %) F : 65-66° (alcool) (Litt. : 66° (105)).

La benzylation de cette dernière (1,9 g.) par le chlorure de benzyle, en présence d'iodure de sodium, comme décrit dans le premier chapitre, donne 1,8 g. de cristaux blancs F : 66° (alcool), rendement : 64 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 272 m μ
305 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹

<u>Analyse</u> C ₁₇ H ₁₈ O ₄	Calculé %	C : 71,31	H : 6,34
	Trouvé %	C : 71,50	H : 6,37

DIBENZYLOXY-2,4 ω -METHOXY ACETOPHENONE

L' ω -méthoxy résacétophénone (2 g.) est benzylée de la même manière et conduit à 2,6 g. de cristaux blancs F : 104° (alcool), rendement : 65 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 273 m μ
305 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1670 cm⁻¹

<u>Analyse</u> C ₂₃ H ₂₂ O ₄	Calculé %	C : 76,22	H : 6,12
	Trouvé %	C : 76,30	H : 6,25

BENZYLOXY-2' DIMETHOXY- α 4' CHALCONE

1 g. de benzyloxy-2 diméthoxy- ω ,4 acétophénone et 1 g. de benzaldéhyde sont dissous dans 20 cm³ d'alcool. On ajoute 2 g. de soude à 50 % et on laisse reposer toute la nuit. Après acidification et dilution, le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et la recristallisation de l'alcool donne 785 mg de paillettes blanc jaunâtre F : 95°, rendement : 60 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 230 m μ
307 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	$C_{24}H_{22}O_4$	Calculé %	C : 76,98	H : 5,92
		Trouvé %	C : 76,87	H : 5,91

DIBENZYLOXY-2',4'- α -METHOXY CHALCONE

La même méthode, à partir de 1 g. de dibenzyloxy-2,4 ω -méthoxy acétophénone et de 1 g. de benzaldéhyde, conduit à 1,1 g. de cristaux blanc jaune F : 120°, rendement : 85 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 230 m μ
307 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	$C_{30}H_{26}O_4$	Calculé %	C : 79,98	H : 5,82
		Trouvé %	C : 80,10	H : 5,95

BENZYLOXY-2' TRIMETHOXY- α 4,4' CHALCONE

Comme précédemment, 1 g. de benzyloxy-2 diméthoxy- ω 4 acétophénone et 1 g. d'aldéhyde anisique conduisent à 815 mg de cristaux blanc jaunâtre F : 92-93°, rendement : 59 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 234 m μ
336 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1650 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	$C_{25}H_{24}O_5$	Calculé %	C : 74,24	H : 5,98
		Trouvé %	C : 74,36	H : 6,08

HYDROXY-2 BENZYL-2 COUMARANONE-3

a)

1 g. de dicétone est dissous dans 20 cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute 10 cm³ d'acide chlorhydrique



concentré et on porte 1,5 h. au bain-marie bouillant. La solution est versée sur glace et le précipité obtenu est filtré. Sa recristallisation dans le mélange benzène-hexane fournit 585 mg d'aiguilles beige très clair F : 104°, rendement: 80%.

GRIPENBERG (86) donne 101° et le même spectre UV que ci-dessous.

Ce composé est identique au produit de la transposition alcaline de l'hydroxy-3 flavanone (voir chapitre précédent).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 256 m μ (log ϵ : 3,92)
336 m μ (log ϵ : 3,48)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 396 m μ (log ϵ : 3,77)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3350 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1705 cm⁻¹

b)

La chlorhydrine, traitée de la même manière, donne 78 % d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranone-3.

HYDROXY-2 METHOXY-4' BENZYL-2 COUMARANONE-3

1 g. de dicétone conduit, comme décrit plus haut, à 490 mg d'aiguilles beige clair F : 120° (benzène-hexane), rendement : 65 %.

Le produit est identique à celui obtenu par transposition alcaline de l'hydroxy-3 méthoxy-4' flavanone (voir chapitre précédent).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 256 m μ (log ϵ : 3,93)
336 m μ (log ϵ : 3,47)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 398 m μ (log ϵ : 3,88)

Spectre IR ν OH (KBr) : 3350 cm^{-1}
 ν CO (KBr) : 1710 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$	Calculé %	C : 71,10	H : 5,22
		Trouvé %	C : 71,12	H : 5,23

HYDROXY-2 METHOXY-6 BENZYL-2 COUMARANONE-3

a)

1 g. de dicétone donne, comme ci-dessus, 435 mg de fins cristaux blancs F : 120° (benzène-hexane), rendement : 58 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 235 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,91)
276 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 4,04)
326 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,83)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 380 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$: 3,75)

Spectre IR ν OH (KBr) : 3300 cm^{-1}
 ν CO (KBr) : 1690 cm^{-1}

<u>Analyse</u>	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4$	Calculé %	C : 71,10	H : 5,22
		Trouvé %	C : 71,05	H : 5,30

b)

On dissout 1 g. de la dicétone dans 20 cm^3 d'alcool, on ajoute une pointe de spatule de charbon palladié et on hydrogène jusqu'à cessation d'absorption. On filtre le catalyseur et évapore l'alcool. Le solide obtenu est repris dans 10 cm^3 de mélange benzène-hexane (80-20) et la solution est fractionnée sur colonne d'alumine.

Après élimination des fractions de tête, on obtient, après élution de la colonne par l'acétate d'éthyle et évaporation des solutions, 60 % d'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3.

c)

La chlorhydrine, traitée comme la dicétone en milieu acide, donne 55 % d'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3.

d)

La benzyloxy-2' diméthoxy- α ,4' chalcone conduit, de la même façon, à 57 % d'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3.

100 mg d'hydroxy-2 méthoxy-6 benzyl-2 coumaranone-3, dissous dans 2 cm³ d'acide sulfurique concentré, sont portés pendant 10 mn au bain-marie bouillant. Après refroidissement, la solution est diluée puis extraite à l'éther.

La solution étherée, est lavée au bicarbonate puis à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée.

Le solide obtenu, recristallisé dans l'alcool, donne 76 mg de méthoxy-6 aurone F : 145° (rendement : 81 %), identique au produit synthétisé suivant von AUWERS et POHL (106).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 341 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1640 et 1685 cm⁻¹

100 mg d'hydroxy-2 benzyl-2 méthoxy-6 coumaranone-3, dissous dans 5 cm³ d'alcool et 3 cm³ de KOH 2N, sont portés 3 mn au bain-marie bouillant. La solution est refroidie, acidifiée et extraite à l'éther.

La fraction soluble dans le bicarbonate donne, après traitement habituel, l' α -hydroxy acide, qui, chauffé à son tour pendant 3 mn au bain-marie bouillant conduit à 79 mg (rendement : 85 %) de méthoxy-6 benzal-3 coumaranone-2, déjà décrite dans le chapitre précédent.

DIHYDROXY-2,6 BENZYL-2 COUMARANONE-3

500 mg de dibenzyloxy-2',4' α -méthoxy chalcone, traités par l'acide chlorhydrique dans l'acide acétique, comme ci-dessus, conduisent à 179 mg de cristaux blancs F : 186-187° (benzène), rendement : 63 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 236 m μ (log ϵ : 3,85)
280 m μ (log ϵ : 4,03)
326 m μ (log ϵ : 3,84)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 344 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1690 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	Calculé %	C : 70,30	H : 4,72
		Trouvé %	C : 70,44	H : 4,75

La déshydratation par H₂SO₄ concentré donne l'hydroxy-6 aurone F : 262-265° (Litt. 261-262° (107)), identique au produit de déméthylation par le chlorhydrate de pyridine de la méthoxy-6 aurone décrite plus haut.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 344 m μ

HYDROXY-2 DIMETHOXY-4',6 BENZYL-2 COUMARANONE-3

a)

1 g. de dicétone, traité comme précédemment, donne 470 mg de cristaux beige très clair F : 111° (benzène-hexane), rendement : 61 %.

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 227 m μ (log ϵ : 4,13)
275 m μ (log ϵ : 4,08)
326 m μ (log ϵ : 3,81)

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-NaOH}}$: 384 m μ (log ϵ : 3,84)

Spectre IR ν_{OH} (KBr) : 3350 cm⁻¹
 ν_{CO} (KBr) : 1690 cm⁻¹

<u>Analyse</u>	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	Calculé %	C : 67,99	H : 5,37
		Trouvé %	C : 67,92	H : 5,38

GROVER, JAIN et SESHADRI (102) donnent 146-147°, 290 m μ et 1690 cm⁻¹.

b)

500 mg d' α -méthoxy chalcone, traités toujours de la même manière, donnent 225 mg d'hydroxy-2 diméthoxy-4',6 benzyl-2 coumaranone-3 F : 110°, rendement : 60 %.

La déshydratation par H₂SO₄ concentré conduit à la diméthoxy-4',6 aurone F : 134°, identique à un échantillon synthétique préparé selon PAUSE, SHAH et WHEELER (108).

Spectre UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$: 377 m μ

Spectre IR ν_{CO} (KBr) : 1645 et 1685 cm⁻¹

oooooooo
ooooo

CONCLUSION

Les présentes recherches ont été consacrées à la synthèse et à l'étude de quelques réactions d'époxydes de benzyloxy-2' chalcones.

Dans le premier chapitre, nous avons montré que la méthode de benzylation des hydroxy-acétophénonés en présence d'iodure de sodium, mise au point au Laboratoire par CHOPIN et ROUX, peut être appliquée avec succès aux hydroxy-2' chalcones, ce qui nous a permis de préparer les benzyloxy-2' chalcones correspondantes, de structure trans.

Au cours du deuxième chapitre, nous avons étudié l'époxydation de ces chalcones, soit sous l'action de l'eau oxygénée alcaline, soit par l'hydrolyse alcaline de leurs dibromures. Nous avons pu alors montrer que les époxydes obtenus possèdent la structure trans.

Dans le troisième chapitre, l'étude du traitement acide de ces époxydes nous a permis de montrer que si le noyau phényle B n'est pas substitué, on accède aux flavanols, la première étape de la réaction consistant en une débenzylation en 2'.

Par contre, si ce même noyau est substitué par des restes alcoxy, la première étape du traitement acide est la rupture de la liaison époxyde, avec isomérisation en formyl-désoxybenzoïnes, dont la débenzylation en 2' conduit aux isoflavones correspondantes.

Dans le quatrième chapitre, nous avons examiné la transposition alcaline de quelques flavanols.

Nous avons constaté que les méthoxy-7 et diméthoxy-4',7 flavanols, obtenus par synthèse, ont un comportement tout à fait analogue à celui de leurs homologues supérieurs, obtenus par méthylation de produits naturels :

leur traitement alcalin, même bref, ne permet pas d'isoler les hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3, car il conduit immédiatement aux α -hydroxy acides résultant de la transposition benzilique des α -dicétones intermédiaires.

L'étude de la transposition alcaline des flavanonols de la série simple nous a permis de mettre en évidence la formation d'hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 par traitement bref, et d' α -hydroxy acides par traitement prolongé. Mais ces α -hydroxy acides ne se déshydratent pas spontanément en benzal-3 coumaranones-2.

Au cours du cinquième et dernier chapitre, nous avons montré que l'isomérisation des époxydes de benzyloxy-2' chalcones en α -dicétones permet d'accéder, après débenzylation, aux hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3. Certaines hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 de la série résorcylique peuvent être également obtenues par traitement acide des benzyloxy-2' α -méthoxy chalcones correspondantes.

Notre travail a donc permis de vérifier l'hypothèse selon laquelle un époxyde d'hydroxy-2' chalcone constitue l'intermédiaire lors de l'action de l'eau oxygénée alcaline sur les hydroxy-2' chalcones conduisant aux flavanonols.

En outre, notre nouvelle voie de synthèse des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 à partir des α -dicétones, permet de considérer comme valable l'hypothèse de l'équilibre des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 avec leur forme ouverte en milieu alcalin.

oooooooooooo
oooo

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- (1) E.W. UNDERHILL, J.E. WATKIN et A.C. NEISH, *Canad. J. biochem. phys.*, 1957, 35, 219.
- (2) T.A. GEISSMAN et T. SWAIN, *Chem. and Ind.*, 1957, 984.
- (3) H. GRISEBACH, "The biosynthesis of isoflavones", in W.D. OLLIS, "Recent developments in the chemistry of natural phenolic compounds", Pergamon Press, 1961.
- (4) H. GRISEBACH et G. BRANDNER, *Z. Naturforsch.*, 1961, 16 B, 2.
- (5) T. A. GEISSMAN et G. MORTIMER, Communication personnelle voir (3).
- (6) H.O. HOUSE, *J. amer. chem. Soc.*, 1954, 76, 1235.
- (7) H.O. HOUSE et D.J. REIFF, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, 77, 6525.
- (8) H.O. HOUSE, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, 78, 2298.
- (9) H.O. HOUSE, D.J. REIFF et R.L. WASSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, 79, 2490.
- (10) G. FODOR, A. ROMEIKE, G. JANZSO et I. KOCZAR, *Tetrahedron Letters*, 1959, 7, 19.
- (11) J. ALGAR et P. FLYNN, *Proc. Roy. Irish Acad.*, 1934, 42 B, 1.
- (12) T. OYAMADA, *J. chem. Soc. Japan*, 1934, 55, 1256.
Chem. Abstr. 1935, 29, 4358 et 5112.
- (13) D.B. LIMAYE, *Rasayanam*, 1952, 2, 51.
- (14) J.E. GOWAN, P.M. HAYDEN et T.S. WHEELER, *J. chem. Soc.*, 1955, 862.
- (15) J. CHOPIN et B. ROUX, *C.R. Acad. Sci.*, 1963, 256, 176.
- (16) T.R. GORMLEY, W.I. O'SULLIVAN, E.M. PHILBIN et T.S. WHEELER, *Chem. and Ind.*, 1962, 1863.
- (17) R. BOGNAR et J. STEFANOVSKY, *Tetrahedron*, 1962, 18, 143.
- (18) J. CHOPIN et P. DURUAL, *C. R. Acad. Sci.*, 1963, 257, 700

- (19) S.K. GROVER, A.C. JAIN et T.R. SESHADRI, Ind. J. chem., 1963, I, 517.
- (20) S.C. BHRARA, A.C. JAIN et T.R. SESHADRI, Tetrahedron, 1964, 20, 1141.
- (21) K. NAKAZAWA et T. MIYATA, Yakugaku Zasshi, 1962, 82, 927. Chem. Abstr., 1963, 58, 4504.
- (22) L.P. KUHN, R.E. LUTZ et C.R. BAUER, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 5058.
- (23) M.S.C. FLETT, "Characteristic frequencies of chemical groups in the infra-red, Elsevier publishing Company, 1963.
- (24) W. FEUERSTEIN et S. von KOSTANECKI, Ber., 1898, 31, 715.
- (25) F. HERSTEIN et S. von KOSTANECKI, Ber., 1899, 32, 318.
- (26) S.N. RAO et T.S. WHEELER, J. chem. Soc., 1939, 1004.
- (27) J. BERSTEIN, C. FRASCHINA et S. von KOSTANECKI, Ber., 1905, 38, 2178.
- (28) T. EMILEWICZ et S. von KOSTANECKI, Ber., 1899, 32, 311.
- (29) S. von KOSTANECKI et F.W. OSIUS, Ber., 1899, 32, 322.
- (30) H.S. MAHAL, H.S. RAI et K. VENKATARAMAN, J. chem. Soc., 1935, 866.
- (31) A.G. PERKIN et J.J. HUMMEL, J. chem. Soc., 1904, 1466.
- (32) M.G. MARATHEY, J. Univ. Poona, 1952, 1, n° 2, Chem. sect., 7. Chem. Abstr., 1952, 46, 10090.
- (33) M.G. MARATHEY, Sci. and Cult. India, 1955, 20, 135. Chem. Abstr., 1955, 49, 14753.
- (34) O. WIDMAN, Ann. Chem., 1913, 400, 86.
- (35) O. WIDMAN, Ber., 1916, 49, 477.
- (36) H. JÖRLANDER, Ber., 1917, 50, 406 et 1457.
- (37) E. WEITZ et A. SCHEFFER, Ber., 1921, 54, 2327.
- (38) W. BAKER et R. ROBINSON, J. chem. Soc., 1932, 1798.
- (39) G.V. BHIDE et S.D. LIMAYE, Rasayanam, 1955, 2, 55.
- (40) H.K. PENDSE, Rasayanam, 1955, 2, 86.
- (41) L.J. BELLAMY, "The infra-red spectra of complex molecules", Methuen, Londres, 1959.
- (42) O.D. SHREVE, M.R. HEETHER, H.B. KNIGHT et D. SWERN, Anal. Chem. 1951, 23, 277.

- (43) C.C. TUNG, A.J. SPEZIALE et H.W. FRAZIER, J. org. Chem., 1963, 28 (II), 1514.
- (44) V. MARK, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1884.
- (45) W.B. BLACK et R.E. LUTZ, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 5990.
- (46) H.H. WASSERMAN et N.E. AUBREY, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 590.
- (47) H.O. HOUSE et R.S. RO, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 2428.
- (48) M. MURAKAMI et T. IRIE, Proc. imp. Acad. (Tokyo), 1935, 11, 219 Chem. Abstr., 1935, 29, 6598.
- (49) L. REICHEL et J. STEUDEL, Ann. Chem., 1943, 553, 82.
- (50) T.A. GEISSMAN et D.K. FUKUSHIMA, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 1686.
- (51) T.S. WHEELER, Record chem. Progr., 1957, 18, 133.
- (52) R. BOGNAR et M. RAKOSI, Acta chem. Hung., 1958, 14, 369.
- (53) N. ANAND, R.N. IYER et K. VENKATARAMAN, Proc. Ind. Acad. Sci., 1949, 29, 203.
- (54) N. NARASIMHACHARI et T.R. SESHADRI, Proc. Ind. Acad. Sci., 1949, 30, 216.
- (55) T.H. SIMPSON et W.B. WHALLEY, J. chem. Soc., 1955, 168.
- (56) E.M. PHILBIN et T.S. WHEELER, "Chemistry of natural and synthetic colouring matters and related fields", Academic Press, Londres, 1962, p. 167.
- (57) B. CUMMINS, D.M.X. DONNELLY, J.F. EADES, H. FLETCHER, F.O' CINNEIDE, E.M. PHILBIN, J. SWIRSKI, T.S. WHEELER et R.K. WILSON, Tetrahedron, 1963, 19, 499 et 1306.
- (58) H. GRISEBACH et G. BRANDNER, Biochim. biophys. Acta, 1962, 60, 51.
- (59) H. GRISEBACH et G. BRANDNER, Experientia, 1962, 15, 400.
- (60) J. ALGAR et J. MAC KENNA, Proc. Roy. Irish Acad., 1944, 15, 225.
- (61) H. GRISEBACH et N. DOERR, résultats non publiés, voir (3).
- (62) G.W.K. CAVILL, F.M. DEAN, A. MAC GOOKIN, B.M. MARSHALL et A. ROBERTSON, J. chem. Soc., 1954, 4573.
- (63) V.B. MAHESH et T.R. SESHADRI, Proc. Ind. Acad. Sci., 1955, 41, 210.
- (64) M.L. BOUILLANT, Thèse, Lyon, 1964.

- (65) M.M. BOKADIA, B.R. BROWN et W. CUMMINGS, J. chem. Soc., 1960, 3308.
- (66) H. OZAWA, T. OKUDA, M. KAWANISHI et K. FUJII, J. pharm. Soc. Japan, 1951, 71, 1173.
Chem. Abstr., 1952, 46, 6124.
- (67) N.B. MULCHANDANI et M.S. CHADHA, Chem. and Ind., 1964, 1554.
- (68) M.G. MARATHEY, J. org. Chem., 1950, 20, 563.
- (69) V.R. SHAH, C.G. JOSHI et A.B. KULKARNI, Chem. and Ind., 1955, 1062.
- (70) T. OYAMADA, J. chem. Soc. Japan, 1934, 55, 785.
- (71) K. von AUWERS et L. ANSCHÜTZ, Ber., 1921, 54, 1543.
- (72) P. W. CLUTTERBUCK et F. REUTER, J. Chem. Soc., 1935, 1467.
- (73) H.T. OPENSHAW, "A Laboratory manual of qualitative organic analysis", University Press, Cambridge, 1948, p. 48.
- (74) R.L. SHRINER et R.C. FUSON, "The systematic identification of organic compounds", 3ème édition, John Wiley and Sons, New York 1948, p. 229.
- (75) T. OYAMADA, J. chem. Soc. Japan, 1943, 64, 351 et 471.
- (76) J.H. GUIDER, T.H. SIMPSON et D.B. THOMAS, J. chem. Soc., 1955, 70.
- (77) S. HATTORI, Bull. chem. Soc. Japan, 1927, 2, 174.
Chem. Zbl., 1927 (2), 174.
- (78) W.D. OLLIS, "The isoflavonoïds", dans T.A. GEISSMAN, "The Chemistry of flavanoïds compounds", Pergamon Press, 1962, p. 367.
- (79) T. OYAMADA, Ann. Chem., 1939, 538, 44.
- (80) D. MOLHO et M. CHADENSON, Bull. Soc. chim., 1959, 453.
- (81) M. KOTAKE et T. KUBOTA, Ann. Chem., 1940, 544, 253.
- (82) Y. KIMURA et M. HOSHI, J. pharm. Soc. Japan, 1937, 57, 147.
- (83) G. LINDSTEDT, Acta chem. scand., 1950, 4, 772.
- (84) J. GRIPENBERG, Acta chem. scand., 1953, 7, 1323.
- (85) J. GRIPENBERG et K. SILANDER, Chem. and Ind., 1955, 443.
- (86) C. ENEBÄCK et J. GRIPENBERG, Acta chem. scand., 1957, 11, 866.
- (87) T. KUBOTA, J. chem. Soc. Japan, 1952, 73, 571.
- (88) H. HERGERT, P. COAD et A. LOGAN, J. org. Chem., 1956, 21, 304.

- (89) C. ENEBÄCK et J. GRIPENBERG, J. org. Chem., 1957, 22, 220.
- (90) J. CHOPIN et M.L. BOUILLANT, C. R. Acad. Sci., 1962, 254, 3699.
- (91) A.J. BIRCH, E. RITCHIE et R.N. SPEAKE, J. chem. Soc., 1960, 3593.
- (92) H.G.C. KING, T. WHITE et R.B. HUGUES, J. chem. Soc., 1961, 3234.
- (93) N.F. JAMES, F.E. KING et J.W.W. MORGAN, Chem. and Ind., 1961, 346.
- (94) G.B. GUISE, E. RITCHIE et W.C. TAYLOR, Austral. J. Chem., 1962, 15, 314.
- (95) J. CHOPIN, M. CHADENSON et P. DURUAL, C. R. Acad. Sci., 1964, 259, 1638.
- (96) D. MOLHO et J. COILLARD, Bull. Soc. chim., 1956, 78.
- (97) D. MOLHO, Bull. Soc. chim., 1957, 459.
- (98) W. FEUERSTEIN et S. von KOSTANECKI, Ber., 1898, 31, 1757.
- (99) K. JUPPEN et S. von KOSTANECKI, Ber., 1904, 37, 4161.
- (100) A. EDELSTEIN et S. von KOSTANECKI, Ber., 1905, 38, 1509.
- (101) S. HATTORI, Acta phytoch., 1928, 4, 50
Chem. Zbl., 1928 (2), 1091.
- (102) S.K. GROVER, A.C. JAIN et T.R. SESHADRI, Indian J. Chem., 1963, 1, 429.
Chem. Abstr., 1964, 60, 4081.
- (103) H. JÖRLANDER, Ber., 1916, 49, 2782.
- (104) H.O. HOUSE, J. org. Chem., 1956, 21, 1306.
- (105) W.K. SLATER et H. STEPHEN, J. chem. Soc., 1920, 309.
- (106) K. von AUWERS et P. POHL, Ann. Chem., 1914, 405, 268.
- (107) K.J. BALAKRISHNA, N.P. RAO et T.R. SESHADRI, Proc. Ind. Acad. Sci., 1949, 29 A, 394.
- (108) T.B. PAUSE, R.C. SHAH et T.S. WHEELER, J. Univ. Bombay, 1941, 10, 83.

TABLE DES MATIERES

	Page
INTRODUCTION	1

CHAPITRE I

PREPARATION DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

I - Introduction	5
II - Benzylolation des hydroxy-2' chalcones	5
II-1 Méthode habituelle	5
II-2 Emploi du diméthylformamide comme milieu réactionnel	7
III- Chalcones dérivées de la benzyloxy-4 résacétophénone	7
IV - Etude spectrale	7
V - Conclusion	8
PARTIE EXPERIMENTALE	9

CHAPITRE II

PREPARATION D'EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES

I - Introduction	15
II - Préparation des époxydes de benzyloxy-2' chalcones	16
II-1 Méthode de Weitz et Scheffer	16
II-2 Hydrolyse alcaline des dibromures de chalcones	17

	Page
III - Etude spectrale et stéréochimie des époxydes	18
III-1. Spectroscopie	18
III-2. Structure des époxydes	19
IV - Conclusion	21
PARTIE EXPERIMENTALE	22

CHAPITRE III

PASSAGE DES EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES AUX FLAVANONOLS OU AUX ISOFLAVONES

I - Introduction	29
II - Hydrogénolyse de l'époxyde de benzyloxy-2' chalcone	31
III - Traitement acide des époxydes de benzyloxy-2' chalcones	32
III-1. Formation de flavanonols	32
III-2. Formation de formyldésoxybenzoïnes et passage aux isoflavones	33
III-2.1. Cas des époxydes dont le noyau B est substitué	33
III-2.2. Obtention des formyldésoxybenzoïnes et passage aux isoflavones	34
III-3 Discussion des résultats obtenus	35
IV - Synthèse de flavanonols témoins	36
IV-1. Réaction AFO	36
IV-1.1. Série simple	36
IV-1.2. Série résorcylique	37
IV-2. Réaction de Rasoda	37
IV-2.1. Série résorcylique	38
IV-2.2. Série simple	38
IV-3. Action de l'acétate d'argent sur les dibromures de chalcones suivant OYAMADA	39
IV-4. Discussion des résultats obtenus	39
V - Conclusion	40
PARTIE EXPERIMENTALE	41

CHAPITRE IV

TRANSPOSITION ALCALINE DES FLAVANONOLS

I -	Introduction	51
II -	Transposition alcaline des méthoxy-7 et diméthoxy-4',7 flavanonols	54
III -	Transposition alcaline des flavanonols de la série simple	56
	III-1. Traitement alcalin bref	56
	III-2. Traitement alcalin prolongé	57
IV -	Conclusion	58
	PARTIE EXPERIMENTALE	59

CHAPITRE V

PASSAGE DES EPOXYDES DE BENZYLOXY-2' CHALCONES AUX HYDROXY-2 BENZYL-2 COUMARANONES-3

I -	Introduction	67
II -	Isomérisation des époxydes de benzyloxy-2' chalcones en α -dicétones	68
	II-1. Cas du phényle latéral non substitué	68
	II-2. Cas du phényle latéral substitué	70
	II-3. Discussion	71
III -	Passage des α -dicétones aux hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3	72
	III-1. Traitement acide	72
	III-2. Hydrogénolyse	73
IV -	Synthèse des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3 à partir des benzyloxy-2' α -méthoxy chalcones	73
	IV-1. Introduction	73
	IV-2. Obtention des hydroxy-2 benzyl-2 coumaranones-3	75
	IV-3. Mécanisme et discussion	75

	Page
V - Etude spectrale et discussion des résultats	76
V-1. Etude spectrale	76
V-2. Discussion	78
VI - Conclusion	78
PARTIE EXPERIMENTALE	79
 CONCLUSION	 92
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	94

oooooooooooo

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"L'EFFET ISOTOPIQUE CINETIQUE"

Vu :

Les Membres du Jury,

J. COLONGE

J. CHOPIN

J. DREUX

A. ARSAC

Vu et approuvé :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

LYON, le 30 Novembre 1964

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

P. LOUIS

